
**Eficacia en el diagnóstico de
Fibrilación auricular a través de la
detección de episodios de
frecuencia rápida auricular en
pacientes portadores de dispositivos
de estimulación cardiaca
bicamerales.
Significado y pronóstico.**

Por

Dr. Juan Benezet Mazuecos

Licenciado en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid

Especialista en Cardiología en el Hospital Universitario Fundación
Jiménez Díaz – Quironsalud, Madrid

Madrid, Marzo 2016

Director de Tesis:

Profesor Jerónimo Farré Muncharaz

*A M^a Carmen y a nuestras hijas, Paula y Ana, con todo mi amor.
Gracias por llenar mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral es el resultado de muchos años de trabajo y esfuerzo. Este trabajo no empezó al escribir las primeras líneas del boceto de esta tesis, ni siquiera cuando en mi cabeza surgían las cuestiones que motivaron la realización de este estudio... empezó mucho antes. Es para mí esencial y justo mostrar todo mi agradecimiento en primer lugar a mi Profesor y Director de Tesis, el **Doctor Jerónimo Farré**, por todo lo que ha influido en mi formación desde estudiante, residente y luego adjunto de cardiología. Son muchas las cosas que he tenido la suerte de aprender de él pero si una creo que merece ser destacada es la exigencia, exigencia en el trabajo y exigencia con uno mismo. Esa exigencia por hacer las cosas no sólo bien, sino de una manera mejor si es posible, ha sacado de mí la motivación y el esfuerzo necesario para lograr ser el médico que soy hoy en día. También debo agradecer a todos mis **compañeros de Cardiología de la Fundación Jiménez Díaz**, médicos y enfermeros, *conchitos* y *no conchitos*, por tantos momentos compartidos todos estos años. De todos he aprendido y me han ayudado a crecer profesionalmente. En especial quiero mostrar mi agradecimiento a mis compañeros y **amigos de la Unidad de Arritmias** con los que no sólo me une mi labor del día a día sino además una gran amistad, su ayuda ha sido esencial para la elaboración de esta Tesis. Quiero destacar a mi jefe y amigo **José Manuel Rubio** por todo lo que me ha enseñado y me ha ayudado desde que nos conocemos, gracias por hacerme sentirte más como un amigo que como un jefe. Y no puedo olvidar destacar a **José Antonio Iglesias** y **Juan José de**

la Vieja, amigos y compañeros a los que debo mucho por toda su ayuda estos años.

Quiero agradecer a **mis padres y hermanos** su amor incondicional, su cálida presencia y cariño en los buenos y malos momentos de mi vida. A mi madre **M^a Rosa Mazuecos** por enseñarme el tremendo tesoro que es una familia como la nuestra y por inculcarme su gran actitud positiva, luchadora y fuerte ante la vida. Y a mi padre, el **Dr. Juan María Benezet**, porque desde pequeño me hizo amar esta profesión y siempre ha estado a mi lado para ayudarme y enseñarme con toda su paciencia y cariño.

Finalmente agradecer a **mi familia** porque lo son todo para mí. A **mi mujer M^a Carmen**, mi compañera, mi amiga y mi apoyo. Gracias por tu comprensión, tu paciencia, tu ayuda y tu cariño en los buenos y malos momentos que hemos vivido, sin tus ánimos no habría reunido las fuerzas necesarias para finalmente escribir este trabajo que hoy veo completado. A **nuestras hijas Paula y Ana** porque son mi mejor obra. Gracias Paula, sois mi ilusión, mi fuerza y mi esperanza. Gracias Ana, sois mi vitalidad, mi sonrisa y mi alegría. Esta tesis está dedicada a vosotras con todo mi amor.

Madrid, Marzo de 2016

INDICE DE CONTENIDOS

I. Portada	1
II. Dedicatoria	2
III. Agradecimientos	3
IV. Índice de contenidos	5
V. Abreviaturas	8
VI. Resumen / Abstract	9
1. INTRODUCCION	13
1.1 Fibrilación auricular	
1.1.1 Epidemiología de la FA	14
1.1.2 FA asintomática	15
1.1.3 Riesgo embolígeno de la FA	17
1.2 Dispositivos de estimulación cardíaca	
1.2.1 Epidemiología del uso de dispositivos de estimulación cardíaca	22
1.2.2 Avances tecnológicos en los dispositivos de estimulación cardíaca	23
1.3 Episodios de frecuencia rápida auricular	
1.3.1 Definición de los episodios de frecuencia rápida auricular	29
1.3.2 Epidemiología de los episodios de frecuencia rápida auricular	30
1.3.3 Valoración de los episodios de frecuencia rápida auricular y sus limitaciones.	32
1.3.4 Significado clínico e implicaciones pronósticas de los episodios de frecuencia rápida auricular	38
1.3.5 Tratamiento de los episodios de frecuencia rápida auricular.	43
1.4 Accidente cerebrovascular	
1.4.1 Definición de accidente cerebrovascular	47
1.4.2 Diagnóstico de accidente cerebrovascular	48
1.4.3 Epidemiología de accidente cerebrovascular	49

1.4.4	Accidente cerebrovascular y FA	50
1.4.5	Ictus silentes y FA	51
1.4.6	Ictus criptogénico y FA	53
2.	JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	57
3.	HIPOTESIS Y OBJETIVOS	59
4.	DISEÑO DEL ESTUDIO	60
4.1	Selección de pacientes	
4.1.1	Criterios de inclusión	61
4.1.2	Criterios de exclusión	62
4.1.3	Justificación de los criterios de inclusión y exclusión	63
4.1.4	Criterios de retirada de un paciente del estudio	64
4.2	Programación de dispositivos	
4.2.1	Definición de EFRA	64
4.2.2	Protocolo técnico de programación de dispositivos	65
4.2.3	Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical familias Accent DR y Endurity DR	66
4.2.4	Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical Identity ADX VDD	70
4.3	TAC craneal	
4.3.1	Definición de lesiones isquémicas silentes	73
4.4	Plan de investigación clínica y método	
4.4.1	Consentimiento informado	74
4.4.2	Screening de participantes	75
4.4.3	Calendario de visitas	75
4.4.4	Visita de inclusión	76
4.4.5	Visitas de seguimiento	77
4.5	Acontecimientos adversos	
4.5.1	Clasificación de acontecimientos adversos	81
4.5.2	Comunicación de acontecimientos adversos graves y relacionados	82

4.6	Análisis estadístico	83
4.7	Consideraciones éticas	84
4.8	Riesgos y beneficios	85
5.	RESULTADOS	87
5.1	Población total del estudio	
5.1.1	Descripción de la población total del estudio	89
5.1.2	Análisis en función de la presencia de EFRA	91
5.1.3	Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC	93
5.2	Pacientes sin historia de FA ni de ACV	
5.2.1	Descripción de la población sin historia de FA ni de ACV	95
5.2.2	Análisis en función de la presencia de EFRA	97
5.2.3	Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC	99
5.3	Análisis secundarios	
5.3.1	Relación de EFRA con tiempo desde el implante	102
5.3.2	Relación de EFRA con tipo de electrodo auricular	104
6.	DISCUSIÓN	105
7.	LIMITACIONES	115
8.	CONCLUSIONES	117
9.	REFERENCIAS	119
	 ANEXO 1. Hoja de Información del estudio para paciente.	 133
	ANEXO 2. Hoja de Consentimiento informado.	139
	ANEXO 3. Trabajos a los que ha dado lugar esta tesis doctoral.	140

ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
ACO	Anticoagulantes orales
ACV	Accidente cerebrovascular
AIT	Accidente isquémico transitorio
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular
CAM	Cambio automático de modo
CVP/PVC	Complejos ventriculares prematuros
DAI	Desfibrilador automático implantable
EFRA	Episodios de frecuencia rápida auricular
EFRV	Episodios de frecuencia rápida ventricular
EGM	Electrogramas
FA	Fibrilación auricular
FE	Fracción de eyección
FG	Filtrado glomerular
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia cardíaca
MCP	Marcapasos
RS	Ritmo sinusal
RM	Resonancia magnética
TCR	Terapia de resincronización cardíaca

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: La capacidad de monitorización de los dispositivos de estimulación cardíaca ha revelado que una alta proporción de pacientes presentan fibrilación auricular (FA) silente detectada por los dispositivos como episodios de frecuencia rápida auricular (EFRA). Los EFRA > 5 min se han relacionado con un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (ACV), pero una gran proporción de las lesiones isquémicas cerebrales (LIC) pueden tener un curso subclínico y ser asintomáticas.

Objetivo: Evaluar la presencia de LIC silentes en el TAC craneal y su relación con la presencia de EFRA en pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca.

Métodos: Analizamos prospectivamente la incidencia de EFRA >5min y la presencia LIC silentes en el TAC craneal en una población de pacientes portadores de marcapasos bicamerales y en un subgrupo de estos pacientes sin historia de FA o ACV.

Resultados: De Febrero de 2012 a Octubre de 2015, se incluyeron en el análisis 202 pacientes (53% hombres, edad 76 ± 9 años). La puntuación CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc fue 2.2 ± 1.3 y 3.8 ± 1.6 respectivamente. Treinta y ocho pacientes (19%) tenían historia previa de FA y 34 (17%) de ACV, ambas condiciones estaban presentes en 16 pacientes (8%). Tras un seguimiento de 18 ± 12 meses, 72 pacientes (36%) mostraron al menos un EFRA > 5min. Los EFRA fueron más frecuentes de manera significativa en los pacientes con

historia de FA (OR 3.59, IC 95% 1.73-7.47, $p=0.001$) y CHA₂DS₂VASc más alto (OR 1.20, IC 95% 1.00-1.43, $p=0.049$). El TAC craneal mostró LIC silentes en 56 pacientes (28%). La presencia de LIC silentes se relacionó de manera significativa con la edad, la historia previa de ACV, puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más altas y la presencia de EFRA >5min. El análisis multivariado demostró que la presencia de EFRA >5min (OR 2.43, IC 95% 1.19-4.98, $p=0.015$) era un predictor independiente de LIC silentes. Igualmente se analizó el grupo de pacientes sin historia de FA ni ACV que incluía 146 pacientes (52% hombres, edad 74 ± 9 años) con puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc de 1.7 ± 0.9 y 3.2 ± 1.3 respectivamente. Cuarenta y un pacientes (28%) mostraron al menos un EFRA > 5 min se detectaron LIC silentes en 30 pacientes (20%). De nuevo, la presencia de LIC silentes se relacionó significativamente con la edad, puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más altas y la presencia de EFRA >5min. El análisis multivariado mostró igualmente que los EFRA > 5min eran un predictor independiente de LIC silentes en el TAC (OR 3.98, IC 95% 1.58-10.02, $p=0.003$) en este grupo de pacientes sin historia de FA ni ACV.

Conclusiones: Los dispositivos de estimulación cardíaca pueden detectar EFRA compatibles con FA silente de una manera precisa. Estos EFRA son realmente prevalentes en los portadores de estos dispositivos, especialmente en aquellos pacientes con historia previa de FA, pero también en aquellos sin historia de FA. La presencia de EFRA >5min se ha asociado a un riesgo aumentado de ACV pero nuestros datos muestran además que estos pacientes presentan una alta incidencia de LIC silentes detectadas por TAC.

ABSTRACT

Introduction: Monitoring capabilities of cardiac implantable electronic devices (CIED) have revealed that a large proportion of patients present silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHRE). AHRE > 5 min have been linked to increased risk of clinical stroke, but a high proportion of ischemic brain lesions (IBL) could be subclinical.

Objectives: To evaluate the presence of silent IBL on brain CT-scan and its relation with AHRE in patients with CIED.

Methods: We prospectively analyzed the incidence of AHRE >5min and the presence of silent IBL on CT-scan in a population of patients with dual-chamber pacemakers and in a group of these patients without history of AF or stroke.

Results: From February 2012 to October 2015, 202 patients (53% men, aged 76 ± 9 year-old) were included in the analysis. Mean CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores were 2.2 ± 1.3 and 3.8 ± 1.6 respectively. Prior history of AF was present in 38 patients (19%) and stroke in 34 (17%), both in 16 (8%). After a mean follow-up of 18 ± 12 months, 72 patients (36%) showed at least one AHRE > 5min. Patients with AHREs were more likely to have history of AF (OR 3.59, IC 95% 1.73-7.47, p=0.001) and higher CHA₂DS₂VASc score (OR 1.20, IC 95% 1.00-1.43, p=0.049). Brain CT-scan showed silent IBL in 56 patients (28%). The presence of silent IBL was significantly related to older patients, prior history of stroke, higher CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores and the presence of AHRE >5min. Multivariable analysis demonstrated that the presence of AHRE >5min (OR 2.43, IC 95% 1.19-4.98, p=0.015) was an independent predictor for silent IBL. We analyzed the group of patients without

prior history of AF or stroke that included 146 patients (52% men, aged 74 ± 9 year-old) with CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores 1.7 ± 0.9 and 3.2 ± 1.3 respectively. Forty-one patients (28%) showed at least one AHRE > 5 min and silent IBL on CT-scan were present in 30 patients (20%). Again the presence of silent IBL was significantly related to older patients, higher CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores and the presence of AHRE >5min. Multivariable analysis showed that AHRE > 5min was an independent predictor of IBL on CT-can (OR 3.98, IC 95% 1.58-10.02, p=0.003) in this group of patients without prior AF or stroke.

Conclusions: CIED can accurately detect AHRE compatible with silent AF. These AHRE are really prevalent in patients receiving dual chamber devices, especially in those with previously documented AF, but also in those patients with no history of AF. The presence of AHRE has been associated to a higher risk of stroke but our data also show that these patients present a higher incidence of silent IBL on CT-scan.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Fibrilación auricular

1.1.1	Epidemiología de la FA	14
1.1.2	FA asintomática	15
1.1.3	Riesgo embolígeno de la FA	17

1.2 Dispositivos de estimulación cardíaca

1.2.1	Epidemiología del uso de dispositivos de estimulación cardíaca	22
1.2.2	Avances tecnológicos en los dispositivos de estimulación cardíaca	23

1.3 Episodios de frecuencia rápida auricular

1.3.1	Definición de los episodios de frecuencia rápida auricular	29
1.3.2	Epidemiología de los episodios de frecuencia rápida auricular	30
1.3.3	Valoración de los episodios de frecuencia rápida auricular y sus limitaciones.	32
1.3.4	Significado clínico e implicaciones pronósticas de los episodios de frecuencia rápida auricular	38
1.3.5	Tratamiento de los episodios de frecuencia rápida auricular.	43

1.4 Accidente cerebrovascular

1.4.1	Definición de accidente cerebrovascular	47
1.4.2	Diagnóstico de accidente cerebrovascular	48
1.4.3	Epidemiología de accidente cerebrovascular	49
1.4.4	Accidente cerebrovascular y FA	50
1.4.5	Ictus silentes y FA	51
1.4.6	Ictus criptogénico y FA	53

1.1. FIBRILACION AURICULAR

1.1.1. Epidemiología de la FA

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más prevalente y es responsable de una gran morbi-mortalidad con complicaciones que conllevan un alto coste sanitario. ¹ La mejora en la capacidad de diagnóstico de esta arritmia y el envejecimiento global de la población con algún tipo de cardiopatía ha llevado a alcanzar una prevalencia en torno al 1-2% en la población general. ² Mientras que la prevalencia de la FA se estima por debajo del 1% en menores de 60 años, sube de manera muy significativa a partir de esa edad alcanzando prevalencias superiores al 10% en mayores de 80 años, especialmente en hombres. ³ La prevalencia de FA en España es elevada y acorde a los datos publicados en la literatura. Basándonos en los datos del estudio OFRECE, promovido por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, se puede estimar que la prevalencia de FA en la población española mayor de 40 años es del 4,4%, subiendo muy significativamente a partir de los 60 años. Además se estima que en un 10% de los casos la FA no está diagnosticada. ⁴

La presencia de FA conlleva un riesgo dos veces mayor de mortalidad y de cuatro a cinco veces mayor de accidente cerebrovascular (ACV). ⁵ Además está asociada a ingresos por insuficiencia cardíaca (IC), agravados o precipitados cuando existe un mal control de la respuesta ventricular durante los episodios. ^{6, 7}

1.1.2. FA asintomática

La FA generalmente se manifiesta por el desarrollo de síntomas como palpitaciones, malestar general y ansiedad, frecuentes en los casos de FA paroxística con respuesta ventricular rápida, o disnea, astenia o molestias torácicas, más frecuentes en casos de FA persistente. Muchos otros pacientes refieren sudoración, fatiga, mareo... Sin embargo, hasta en al menos un tercio de los pacientes, la FA no se relaciona con ningún síntoma reconocible ni empeoramiento del grado funcional. Esto conlleva, no sólo una importante limitación para conocer la prevalencia real de esta arritmia, sino también la dificultad para poder identificar y tratar a estos pacientes. Como resultado de ello, la primera manifestación de la FA en estos pacientes puede ser un ACV, padecer una embolia sistémica o el desarrollo de IC. Esta forma “silenciosa” de FA es detectada accidentalmente a través de una multitud de mecanismos como puede ser una revisión médica rutinaria, una valoración preoperatoria o en exámenes de salud. Desgraciadamente en algunos casos esta FA asintomática se detecta después de que una complicación grave ha ocurrido.⁸ A pesar de que el riesgo tromboembólico en la FA silenciosa no se conoce con exactitud, estudios poblacionales no han demostrado ninguna diferencia en la prevalencia de complicaciones entre la FA sintomática y asintomática. Por tanto la falta de síntomas no debe equipararse a la falta de riesgo de complicaciones.

La FA silenciosa tiene importantes implicaciones pronósticas, como quedó demostrado en ensayos clínicos prospectivos que valoraron el control de frecuencia frente al control de ritmo en el tratamiento de la FA bajo anticoagulación oral.^{9, 10} Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en ambos grupos, la incidencia de ACV

fue mayor en los pacientes en los que el ritmo sinusal (RS) parecía restaurado y mantenido (7,1%) comparado con aquellos pacientes sometidos únicamente a control de frecuencia (5,5%). Este hallazgo puede estar en relación a episodios de FA asintomática no detectada que mantendría a estos pacientes en control de ritmo en continuo riesgo de padecer un evento cardioembólico. En el grupo de control de ritmo existía la posibilidad de suspender la anticoagulación si se consideraba estable el mantenimiento del RS en el seguimiento. La incidencia global de ACV fue baja en ambos grupos, alrededor del 1% anual, y se asoció a la suspensión de la anticoagulación o a presentar controles de anticoagulación infraterapéuticos.

La estimación de la prevalencia de la FA silenciosa constituye un auténtico reto dado que esta arritmia puede ser breve, completamente asintomática y difícil de detectar con los métodos actualmente disponibles. Datos derivados del Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF) revelaron que el 21% de los pacientes en FA estaban asintomáticos. La presencia de síntomas se relacionó con FA con respuesta ventricular más rápida, pacientes jóvenes, mujeres e hipertensos.¹¹ En el estudio Framingham, se detectó FA asintomática en hasta el 40% de los pacientes después de un examen médico rutinario bianual y era más común en hombres y de mayor edad.¹² Dada la creencia actual de que la “FA genera FA”, detectar la existencia o las recurrencias de FA asintomática se vuelve fundamental para controlar y tratar esta arritmia.¹³ Cuanto más tiempo se mantenga el ritmo sinusal y menor sea la carga de FA menor será el desarrollo de FA persistente y el riesgo de complicaciones. Sin embargo, la eficacia de las herramientas convencionales para el diagnóstico que incluyen el ECG y el Holter ambulatorio es muy limitada.

1.1.3. Riesgo embólico de la FA

Desde la década de los 70 es conocido el papel embólico de la FA y su papel pronóstico sobre la mortalidad.¹⁴ Como hemos mencionado anteriormente, la FA confiere un riesgo 5 veces mayor de padecer un ACV, es responsable del 15% de todos los ictus y es la principal causa de ictus embólico.^{15, 16} Además el ictus en la FA se asocia a peor pronóstico, mayores secuelas, mayor mortalidad y una alta recurrencia.¹⁷ Por tanto, la capacidad embólica de la FA constituye la principal y más temible complicación de esta arritmia. Sin embargo, este riesgo no parece ser el mismo para todos los pacientes diagnosticados de FA. Dos factores parecen ser determinantes a la hora de estratificar el riesgo embólico: las características particulares de cada paciente y la duración de los episodios de FA.

Estudios iniciales valorando el tratamiento anticoagulante ya identificaron grupos de pacientes con un perfil de riesgo de eventos embólicos más elevado en función de la edad, eventos embólicos previos o la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión o la diabetes.¹⁸ Posteriormente se han diseñado dos esquemas predictivos del riesgo embólico para estratificar el nivel de riesgo de los pacientes. El esquema de puntuación CHADS₂ otorga una puntuación de un punto a la presencia de cada uno de los factores de riesgo que incluyen: insuficiencia cardíaca (**C**ongestive heart failure), hipertensión (**H**ypertension), edad igual o mayor de 75 años (**A**ge) y diabetes (**D**iabetes mellitus); y de dos puntos a la presencia de ACV previo (**S**troke or TIA). **Tabla 1.** Por tanto la puntuación iría de 0 puntos en un paciente sin ningún factor de riesgo que le conferiría un riesgo de una tasa anual de ACV

del 1,9% a 6 puntos en uno que los presentara todos con una tasa anual de ACV del 18,2%. ¹⁹

Esquema CHADS ₂		
Factor de riesgo		Puntuación
Insuficiencia cardiaca		1
Hipertensión		1
Edad ≥ 75 años		1
Diabetes mellitus		1
Accidente cerebrovascular (ACV)		2
Puntuación CHADS ₂	Pacientes (n=1733)	Tasa ajustada de ACV (%/año) (95% I.C.)
0	120	1.9 (1.2–3.0)
1	463	2.8 (2.0–3.8)
2	523	4.0 (3.1–5.1)
3	337	5.9 (4.6–7.3)
4	220	8.5 (6.3–11.1)
5	65	12.5 (8.2–17.5)
6	5	18.2 (10.5–27.4)

Tabla 1. Esquema CHADS₂

Esquema CHA ₂ DS ₂ VASc		
Factor de riesgo		Puntuación
Insuficiencia cardiaca / disfunción ventricular		1
Hipertensión		1
Edad ≥ 75 años		2
Diabetes mellitus		1
Accidente cerebrovascular (ACV) o embolia sistémica		2
Enfermedad vascular (infarto, enfermedad arterial periférica, ateromatosis aórtica)		1
Edad 65 – 74 años		1
Sexo femenino		1
Puntuación CHA ₂ DS ₂ VASc	Pacientes (n=7329)	Tasa ajustada de ACV (%/año) (95% I.C.)
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Tabla 2. Esquema CHA₂DS₂VASc

Posteriormente se desarrolló el esquema de puntuación CHA₂DS₂VASc que permite una mayor discriminación de pacientes y estratificación del riesgo especialmente para las puntuaciones más bajas del esquema CHADS₂ añadiendo otra serie de factores de riesgo a los del esquema previo. Así pues en el esquema de puntuación CHA₂DS₂VASc la edad (**A**ge) se divide en dos otorgando 2 puntos a la edad igual o mayor de 75 años y un punto a la edad de 65 a 74 años, además aparecen como factores de riesgo la presencia de enfermedad vascular expresada como infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica o ateromatosis aórtica (**V**ascular disease) y el sexo femenino (**S**ex category) recibiendo ambos una puntuación de un punto. Además el factor de riesgo de insuficiencia cardíaca incluye también la presencia de disfunción ventricular y el antecedente de ACV añade también el de embolia sistémica.

Tabla 2. Por tanto la puntuación iría de 0 a 9 puntos, lo que le conferiría un riesgo de una tasa anual de ACV alrededor del 1% para puntuaciones de 0-1, subiendo al 2,2% para puntuaciones de 2 y llegando al 15% para puntuaciones de 9. ²⁰ Actualmente la Guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la anticoagulación oral en pacientes con FA y un perfil de riesgo determinado por la puntuación del esquema CHA₂DS₂VASc igual o mayor de 2.

²¹

El segundo factor de riesgo que parece determinante a la hora de estratificar el riesgo embolígeno de la FA es la duración de los episodios. Tradicionalmente en la literatura se ha establecido que es necesario un tiempo determinado para que la FA pueda llevar a la formación de un trombo que pueda generar un fenómeno embolígeno. En este sentido los estudios pioneros fueron los realizados en el contexto de la cardioversión eléctrica. Datos de estos estudios

observacionales clásicos sugieren que los pacientes con FA sostenida al menos 2 días está expuestos a un riesgo del 5-7% de embolia clínica tras una cardioversión en ausencia de anticoagulación, mientras que el riesgo parece mucho más bajo (<1%) para FA de menos de 48h de duración, que es comparable al riesgo embólico en pacientes con anticoagulación previa a la cardioversión.^{22, 23} Las actuales recomendaciones de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología para cardioversión resultan de una extrapolación de estos datos.^{21, 24} Estos estudios observacionales clásicos sin embargo sufren, no solo de las limitaciones inherentes a los estudios no randomizados, sino que además presentaron una tasa muy baja de eventos (solo 3 casos de embolia y en pacientes mayores de 80 años), una gran heterogeneidad en el riesgo embólicos de los pacientes (edad entre 20 y 97 años) y la imprecisión en el cálculo de la duración de la FA (basando el inicio en la aparición de síntomas clínicos). Todo ello nos lleva a que no sea posible establecer una clara y bien definida relación entre el riesgo embólico y la duración de la FA. Es más, varios estudios han demostrado la existencia de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda mediante ecocardiograma transesofágico en pacientes con FA de reciente comienzo (<48h).^{25, 26}

Por otro lado, aunque tradicionalmente se ha considerado que el riesgo cardioembólico conferido por la FA paroxística era similar al de la FA permanente^{27, 28, 29} estudios recientes parecen contradecir esta creencia. Estos estudios parecen demostrar que a más tiempo de FA mayor riesgo de formación de trombos y que el tipo de FA es un predictor sólido e independiente del riesgo de eventos tromboembólicos.^{30, 31} Así pues la FA permanente conferiría un riesgo tromboembólico mayor que la FA persistente

(duración >7 días o requiere cardioversión para terminar) y ésta a su vez mayor que la FA paroxística (duración ≤ 48 h).

Por tanto no conocemos exactamente el tiempo necesario para que se formen trombos en los pacientes con FA. Probablemente sean las características individuales de cada paciente en concreto lo que condicione que los episodios de FA requieran un mayor o menor tiempo para ser más trombogénicos en unos pacientes que en otros.

1.2. DISPOSITIVOS DE ESTIMULACION CARDIACA

1.2.1. Epidemiología del uso de dispositivos de estimulación cardíaca

El envejecimiento progresivo de la población asociado a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, a la frecuente coexistencia de cardiopatía y al consiguiente desarrollo de arritmias cardíacas, es responsable de un aumento progresivo en el número de implantes de dispositivos de estimulación cardíaca.^{32, 33} En nuestro medio, el Registro Español de Marcapasos refleja también ese incremento en el número de implantes respecto a años previos con unos 750 implantes por millón de habitantes, si bien aún nuestros datos están por debajo de la media europea (930 implante por millón de habitantes). La media de edad de los pacientes a los que se realizó algún tipo de intervención era 77,6 años; implante, 77,4 años y recambio de generadores,

78,2 años. La mayor frecuencia de implantes (41,5%) corresponde a la franja de 80-89 años; siguen la de 70-79 años (34,7%), la de 60-69 años (12,6%), la de 90-99 años (6,1%) y la de 50-59 años (3,3%).³⁴ Por tanto son los pacientes de edad avanzada el principal grupo de pacientes receptores de los dispositivos de estimulación cardiaca y es también el grupo donde encontramos, como mencionamos anteriormente, la mayor prevalencia de FA. De todos los generadores utilizados, el 75,2% corresponde a primoimplantes, lo que supone una frecuencia de 567 unidades/millón (12 unidades/millón de aumento respecto al año previo y máxima cifra desde que se tienen datos). Los dispositivos bicamerales con un cable (dispositivos VDD) y dos cables (dispositivos DDD) supusieron el 58,7% de los implante, lo que se traduce, como veremos posteriormente, en disponer de la capacidad de monitorización de la actividad eléctrica auricular en la mayoría de nuestros pacientes.

1.2.2. Avances tecnológicos en los dispositivos de estimulación cardiaca

Desde los modelos iniciales de dispositivos de estimulación cardiaca en los años 60, estos dispositivos han sido un ejemplo de la revolución tecnológica en medicina de los últimos tiempos. De los modelos iniciales de marcapasos, (MCP) con capacidad de estimulación cardiaca para tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco que ocasionaban bradicardias sintomáticas, se pasó en los años 80 al desarrollo de los denominados desfibriladores automáticos implantables (DAI). Estos dispositivos además eran capaces de tratar trastornos del ritmo cardiaco que se manifestaban como taquiarritmias capaces de degenerar en muerte súbita abortándolas con un choque eléctrico.

Finalmente en los años 90 surgen los dispositivos de terapia de resincronización cardíaca (TRC) o resincronizadores que añadiendo un electrodo de estimulación del ventrículo izquierdo persiguen una optimización de la función contráctil del corazón y han demostrado mejorar la clínica y la supervivencia en determinados grupos de pacientes de alto riesgo.

Actualmente los marcapasos (MCP) ,desfibriladores automáticos implantables (DAI) y resincronizadores cardiacos (TCR) disponen de sistemas diagnósticos que nos permiten, entre otras muchas funciones, conocer el estado de la batería, el consumo de energía de estimulación, umbrales de estimulación y sensado automáticos, la impedancia de los electrodos... Dispone de contadores que nos informan del porcentaje de latidos estimulados y sensados, la presencia de complejos ventriculares prematuros (CVP), episodios de frecuencia rápida auricular (EFRA) y ventricular (EFRV), episodios de cambio automático de modo (CAM), episodios de ruido en los electrodos y de los diferentes algoritmos activados. **Figura 1.** El sistema de interrogación del dispositivo nos informa del funcionamiento del aparato desde la última interrogación. Esta información diagnóstica de los dispositivos puede ser usada para optimizar su programación, monitorizar la eficacia y funcionamiento de los diferentes algoritmos en la detección y tratamiento de diferentes arritmias auriculares y ventriculares, conocer la eficacia de un tratamiento médico pautado para el control de arritmias... ^{35, 36} Los contadores aportan una información exacta sobre el ritmo que el dispositivo monitoriza. Sin embargo, cuando interpretamos estos datos, se deben considerar posibles errores en la detección. Algunos factores que limitan el valor diagnóstico de los contadores son: el sobresensado e infrasensado de señales, el sensado de campo lejano

(far-field), cross-talk, interferencias externas, programación de unos criterios de detección que no son cumplidos por la arritmia, mala programación de los criterios de detección...^{37, 38} El fenómeno de infrasensado no es raro en la FA debido a la baja amplitud de los electrogramas (EGM) auriculares. Muchos estudios han demostrado que los datos derivados de los contadores diagnósticos pueden ser erróneos. Esto no implica que los dispositivos funcionen erróneamente. Este hecho simplemente recalca las limitaciones de detección de los algoritmos que siguen reglas matemáticas para clasificar los eventos basados en un análisis latido a latido. La incorporación de la capacidad de almacenaje de EGM ha supuesto un avance fundamental en la mejora de las capacidades diagnósticas de estos dispositivos. Estos EGM almacenados permiten documentar los episodios detectados y confirmar un apropiado o inapropiado sensado y detección de los mismos.³⁹ **Figura 2 y 3.** Los EGM pueden ayudar al clínico a confirmar las distintas arritmias detectadas por el dispositivo y monitorizar la respuesta al tratamiento al iniciar, por ejemplo, una terapia antiarrítmica. Además estos EGM almacenados proporcionan la fecha y hora de los eventos permitiendo al médico correlacionarlos con síntomas del paciente e influir directamente en el manejo del mismo.

La tecnología ha seguido evolucionando y hoy en día es posible interrogar los dispositivos de manera remota sin la presencia del paciente en el centro médico y de una manera diaria. Se han desarrollado distintos sistemas por los cuales el dispositivo emite diariamente un informe con una serie de datos del dispositivo que son recogidos en una central y desde allí se remiten a los médicos responsables con distintos niveles de alertas programables (aumentos de umbral, variaciones de impedancia, eventos arrítmicos...) de manera que

podamos actuar de manera precoz sobre fallos del dispositivo que no habríamos conocido hasta una visita presencial o después de un evento clínico que nos llevase a revisar el dispositivo de manera presencial. Por seguridad, en el momento actual, los sistemas desarrollados no permiten modificaciones en la programación del dispositivo de manera remota.

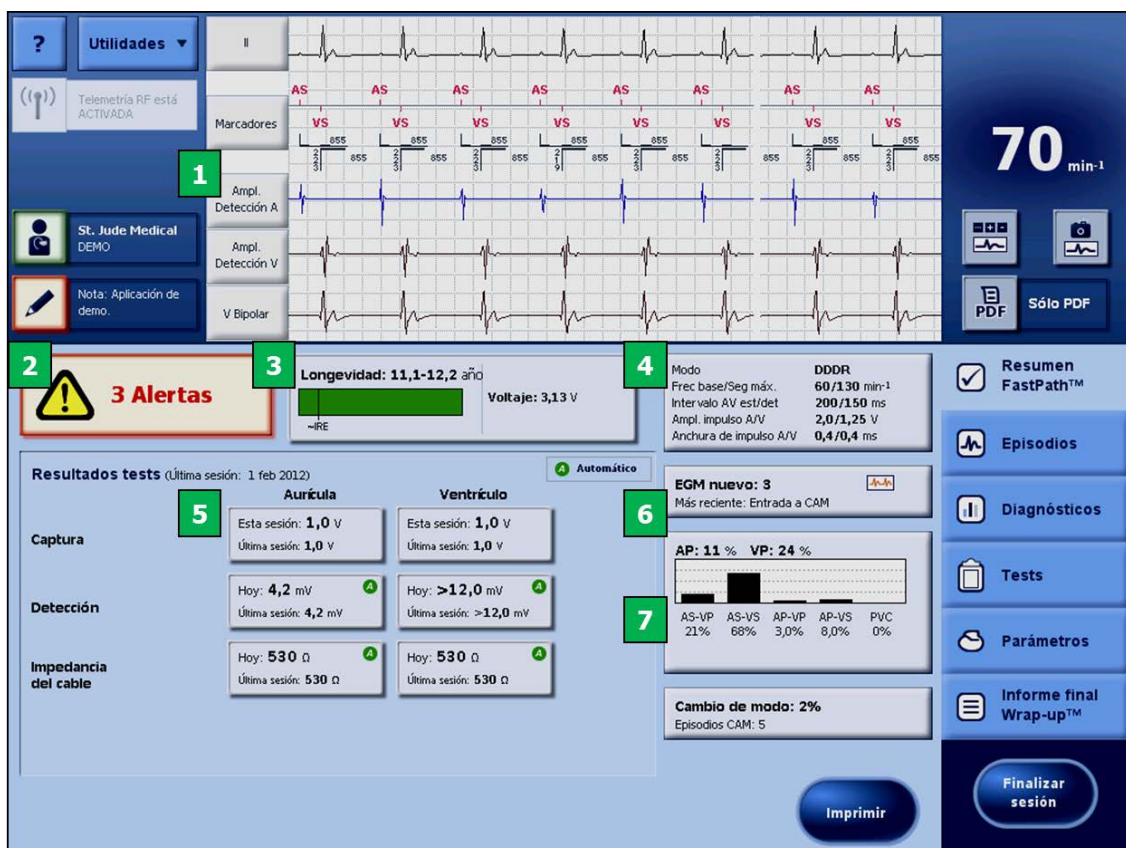


Figura 1. Captura de pantalla de programador St. Jude Medical en la interrogación inicial de marcapasos. Como se puede observar proporciona automáticamente una gran información del funcionamiento del dispositivo: (1) ECG de superficie con señal de marcas e intervalos y electrogramas intracavitarios, (2) existencia de episodios que hayan generado “alertas”, (3) longevidad del dispositivo, (4) modo de programación del dispositivo, (5) medidas de sensado, umbral de estimulación e impedancia de electrodos, (6) electrogramas intracavitarios almacenados de episodios, (7) porcentajes de estimulación en las distintas cámaras.

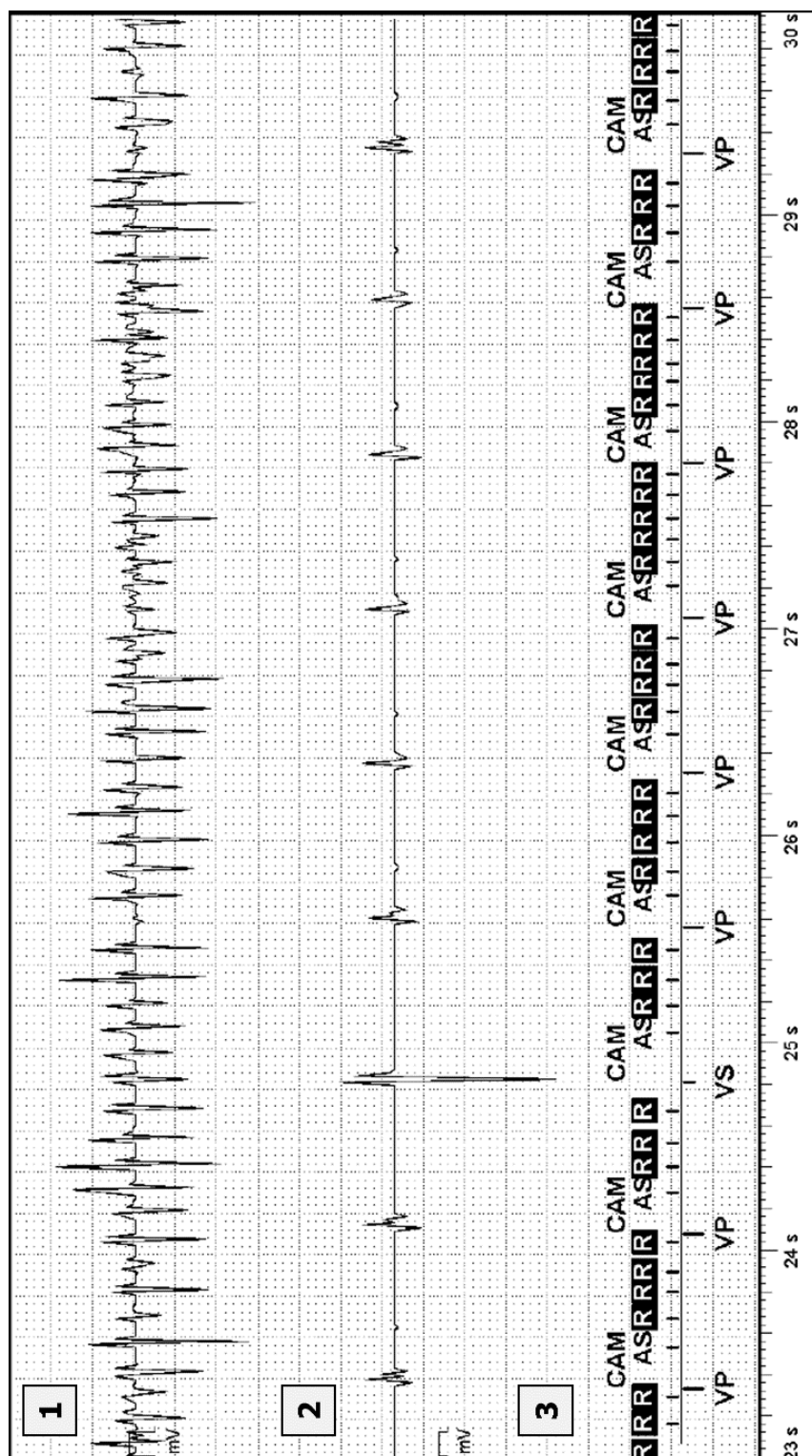


Figura 2. Registro intracavitario almacenado de un episodio de cambio automático de modo (CAM) de un marcapasos St. Jude Medical, véase de arriba a abajo: (1) canal de EGM auricular mostrando una actividad rápida e irregular compatible con FA, (2) canal de EGM ventricular mostrando la actividad ventricular en ritmo estimulado salvo el tercer latido de morfología y amplitud diferente correspondiendo a una actividad ventricular propia sensada y (3) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AS atrial sensing, R señales auriculares sensadas en periodo refractario, VP ventricular pacing, VS ventricular sensing). Nótese como el dispositivo registra correctamente el episodio como CAM al alcanzar la frecuencia auricular el límite programado.



Figura 3. Registro intracavitario almacenado de un episodio de frecuencia rápida auricular de un marcapasos Medtronic, véase de arriba abajo en el panel superior: (1) canal de EGM auricular mostrando una actividad rápida e irregular compatible con FA, (2) canal de EGM ventricular mostrando la actividad ventricular sensada y algún latido estimulado, nótese el cambio de morfología y amplitud correspondiendo a una actividad ventricular propia sensada o estimulada, (3) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AS atrial sensing, AR señales auriculares sensadas en periodo refractario, Ab señales auriculares sensadas en periodo de cegamiento (atrial blanking) VP ventricular pacing, VS ventricular sensing). Nótese como se registra el final del episodio volviendo a ritmo auricular y ventricular estimulado en el panel inferior.

1.3. Episodios de frecuencia rápida auricular

1.3.1. Definición de los episodios de frecuencia rápida auricular

Los dispositivos detectan y clasifican un evento como episodio de frecuencia rápida auricular (EFRA) cuando la frecuencia de las señales auriculares detectadas excede una frecuencia programada durante un número programable de latidos. Para la correcta valoración del significado clínico de estos EFRA resulta crítico validar la técnica y alcanzar los parámetros óptimos de programación. Pollack et al. analizó los EGM almacenados en MCP DDD mostrando que los episodios auriculares catalogados como EFRA por el dispositivo con una programación de mayor de 250 lpm (latidos por minuto) , y de más de 5 minutos de duración tenían una alta correlación (88%) con FA validado con los EGM almacenados simultáneamente durante el episodio.⁴⁰ En relación con la confirmación en ECG de la arritmia, Seidl et al. comparó los registros de una monitorización con Holter en pacientes portadores de MCP y los episodios diagnosticados por los MCP. Concluyeron que los parámetros óptimos de programación para una detección fiable de FA (98% sensibilidad y 100% especificidad) serían una detección de una frecuencia rápida auricular mayor de 220 lpm, un inicio de detección de 10 latidos, y una duración de al menos 20 latidos.³⁸ En ausencia de defectos de sensado auricular y empleando un límite de frecuencia rápida auricular superior de 220 lpm con una duración mayor de 5 minutos proporciona una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FA. Sin embargo, hoy por hoy no existe una definición

de consenso en este sentido y como veremos posteriormente los distintos estudios han utilizado diferentes puntos de corte para definir estos EFRA.

1.3.2. Epidemiología de los episodios de frecuencia rápida auricular

Pequeños estudios de pacientes portadores de MCP no seleccionados han comunicado una alta prevalencia de EFRA, pero su significado clínico ha sido durante mucho tiempo una incógnita. Gillis et al. detectaron arritmias auriculares compatibles con FA en el 68% de los pacientes portadores de MCP cuya indicación de implante era disfunción sinusal frente al 37% en los pacientes con indicación por BAV. Como podemos observar en esta población no seleccionada la presencia de estos episodios es alta y la historia previa de FA y el tiempo de seguimiento fueron los factores predictores independientes de la presencia de estos EFRA.⁴¹ El estudio AIDA (The Automatic Interpretation for Diagnostic Assistance study) encontró que 179 pacientes de 354 (50.6%) tenían arritmias supraventriculares detectadas por el MCP y el 58% de estos pacientes estaba completamente asintomático.⁴² Sin embargo, este estudio estaba limitado por el corto periodo de seguimiento de solo 28 días y especialmente por la ausencia de EGM que confirmara la presencia de FA. En cualquier caso, estos estudios resaltan una alta incidencia de arritmias auriculares no sospechadas y clínicamente poco expresivas en pacientes portadores de MCP. Israel et al. evaluaron la incidencia de FA de más de 48h de duración en 110 pacientes portadores de MCP con historia de FA que recibían medicación antiarrítmica y anticoagulación. En 51 (46%) de 110

pacientes se documentó FA en ECG durante el seguimiento mientras que la interrogación de los dispositivos desveló episodios de FA en 97 pacientes (88%). Los episodios de recurrencia de FA almacenados por el dispositivo duraron más de 72h en 42 pacientes (38%), más de 48h en 50 pacientes (45%), más de 24h en 58 pacientes (53%), y más de 12h en 70 pacientes (64%). En 24 pacientes (22%), todos los episodios almacenados de FA fueron de más de 12h de duración. Esto demostró que las recurrencias de FA de más de 48h de duración son asintomáticas en más de un tercio de pacientes con historia de FA paroxística o persistente. Es más, en el 16% de los pacientes con historia de FA se documentaron recurrencias de más de 48h de duración incluso después de 3 o más meses libres de FA. Estas observaciones demostraron que las tasas de éxito en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con historia de FA están claramente sobreestimadas.⁴³ Otro estudio evaluó la incidencia de estos EFRA ≥ 5 minutos y confirmados por EGM en 262 pacientes sin historia de FA que recibieron un MCP por disfunción sinusal o bloqueo AV. Durante el seguimiento de 596 ± 344 días, se detectaron EFRA ≥ 5 minutos en 77 (29%) pacientes, un 24% en el primer año. De éstos, 47 (61%) pacientes tuvieron EFRA ≥ 1 hora, 22 (29%) pacientes tuvieron EFRA ≥ 1 día y 12 (16%) paciente tuvieron EFRA ≥ 1 de una semana.⁴⁴ El estudio A-HIRATE (The Atrial High Rate Episodes in Pacemaker Patients Trial) fue diseñado para identificar y comparar la incidencia de FA en pacientes con y sin FA previamente diagnosticada candidatos a implante de MCP bicameral. La incidencia de FA en los pacientes que recibieron un MCP fue alta, el 89% de los pacientes con FA previa y 46% de los pacientes sin historia de FA presentaron al menos un EFRA > 1 minuto de duración en 24 meses. La

presencia de historia de FA previa se asoció a una mayor carga arrítmica y la mayoría de los EFRA fueron asintomáticos.⁴⁵

Así pues los EFRA compatibles con FA, usando confirmación con EGM intracavitarios, son altamente prevalentes en pacientes portadores de MCP, especialmente en aquellos pacientes con historia previa de FA pero también en pacientes sin historia de FA donde EFRA > 5 min están presentes en el 25-30% de los pacientes tras un año de seguimiento.

1.3.3. Valoración de los episodios de frecuencia rápida auricular y sus limitaciones

Así pues, los actuales dispositivos de estimulación cardíaca disponen de mejorados sistemas de monitorización que permiten la correcta detección de EFRA y su confirmación de como episodios de FA mediante el uso de EGM intracavitarios. Sin embargo existen también limitaciones que pueden resultar en infradetección de episodios y en otras ocasiones en un diagnóstico erróneo de EFRA como FA. Es fundamental por tanto una interpretación correcta de la valiosa formación que nos proporcionan los dispositivos por profesionales cualificados que verifiquen estos datos.^{46, 47, 48}

Distintas situaciones pueden llevar a errores en el diagnóstico e interpretación de los datos que nos proporcionan los dispositivos. La detección de falsos EFRA (falsos positivos) puede suceder por sobredetección de señales diferentes a la actividad auricular propia como puede ser señales de campo lejano (far-field) por sobredetección de la onda R o episodios de ruido. **Figuras 4 y 5.**

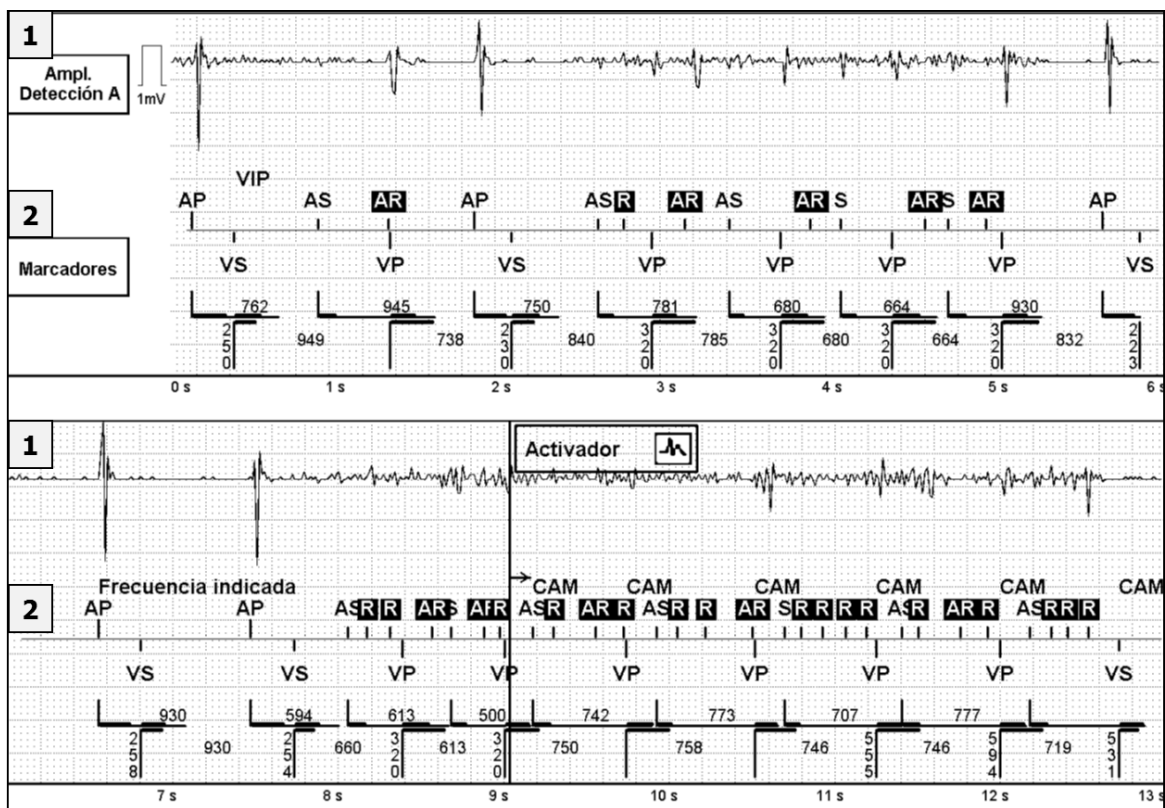


Figura 4. Registro intracavitario almacenado de un episodio de cambio automático de modo (CAM) de un marcapasos St. Jude Medical, véase dos tiras consecutivas del mismo episodio mostrando cada una de arriba a abajo: (1) canal de EGM auricular mostrando una actividad de bajo voltaje muy rápida e irregular sobre unas señales de mayor amplitud correspondientes a latidos auriculares sensados y estimulados compatible con episodios de ruido en electrodo auricular, (2) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AS atrial sensing, AR señales auriculares sensadas en periodo refractario, AP atrial pacing, VP ventricular pacing, VS ventricular sensing). Nótese como el dispositivo registra el episodio como CAM en el segundo 9 (tira inferior) al alcanzar la frecuencia auricular sensada el límite programado tratándose sin embargo de un episodio de ruido auricular como podemos comprobar en el EGM auricular almacenado.

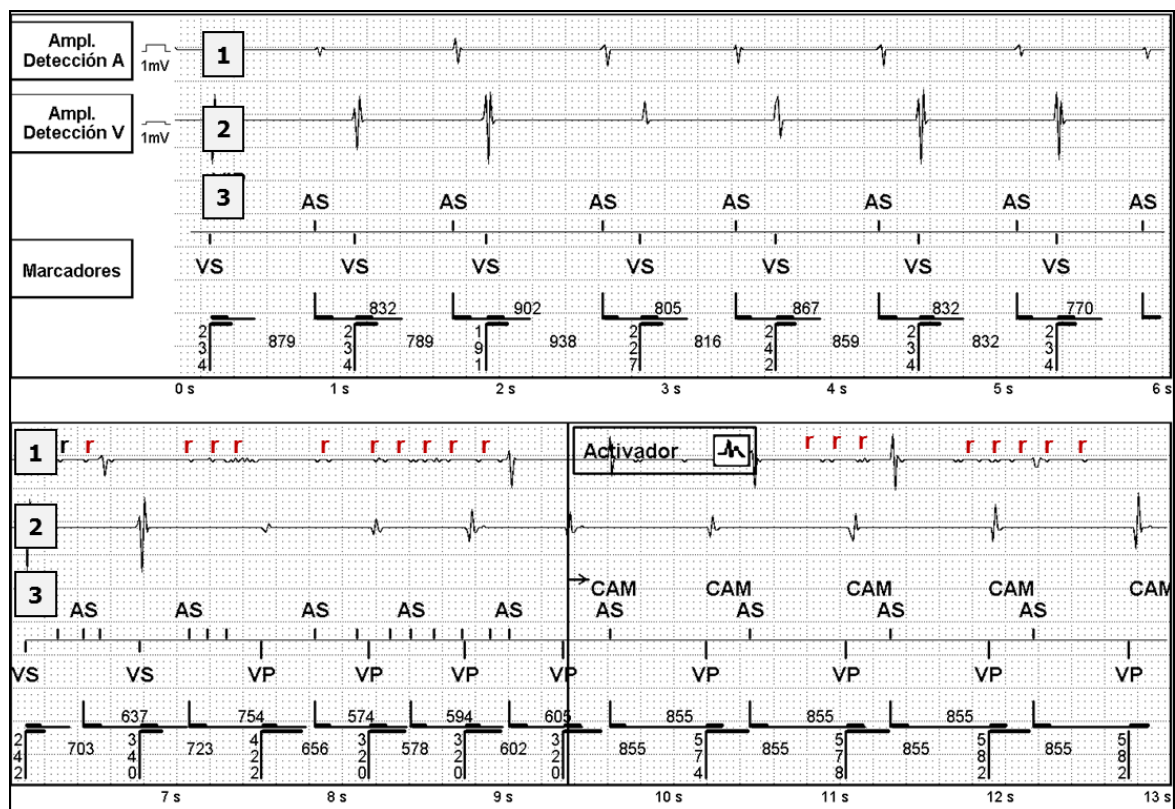


Figura 5. Registro intracavitario almacenado de un episodio de cambio automático de modo (CAM) de un marcapasos St. Jude Medical, véase dos tiras consecutivas del mismo episodio mostrando cada una de arriba a abajo: (1) canal de EGM auricular mostrando en el panel superior una actividad regular de bajo voltaje correspondiente a latidos auriculares sinusales sensados y obsérvese en el panel inferior como sobre esta actividad auricular aparecen otras señales auriculares rápidas y de escaso voltaje pero que el dispositivo sensa como actividad auricular, (2) canal de EGM ventricular mostrando en el panel superior una actividad ventricular regular sensada secuencial a la actividad auricular correspondiente a latidos ventriculares conducidos y en el panel inferior aparecen latidos ventriculares estimulados a una frecuencia más rápida siguiendo a la actividad auricular acelerada detectada, (3) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AS atrial sensing, \perp señales auriculares sensadas en periodo refractario, VP ventricular pacing, VS ventricular sensing). Nótese como el dispositivo registra el episodio como CAM en el segundo 9 (tira inferior) al alcanzar la frecuencia auricular sensada el límite programado tratándose sin embargo de un episodio de ruido auricular (r) como podemos comprobar en el EGM auricular almacenado.

En otras ocasiones falsos EFRA pueden deberse a señales auriculares reales pero que por criterios de discriminación son calificadas por el dispositivo como EFRA como en el caso de extrasistolia auricular frecuente, bigeminismo auricular o salvas de respuestas repetitivas auriculares frecuentes sobre un ritmo sinusal. Por otro lado, hay también situaciones en que el dispositivo no detecta EFRA que realmente están sucediendo (falsos negativos). Un ejemplo de esta situación es la infradetección de la señal auricular que impide la clasificación del episodio como un EFRA y que se puede observar cuando la detección auricular es mala como sucede frecuentemente en dispositivos VDD, cuando la onda fibrilatoria es de muy baja amplitud y el auriculograma generado es de bajo voltaje inferior a la sensibilidad programada o cuando se programan cegamientos auriculares postventriculares prolongados que ciegan la detección auricular durante un intervalo de tiempo. **Figuras 6 y 7.** Por todo ello es fundamental la revisión de los EGM almacenados de los episodios. En el estudio ASSERT de 5769 episodios de > 6 minutos y > 190 lpm analizados, el 17.3% de los episodios catalogados inicialmente como EFRA fueron falsos positivos. Estos falsos positivos se reducían significativamente cuando se prolongaba el criterio de duración de los episodios: 6.8%, 3.3%, y 1.8% cuando la duración de los EFRA subía a 30 minutos, 6 horas, y 24 horas respectivamente.⁴⁹

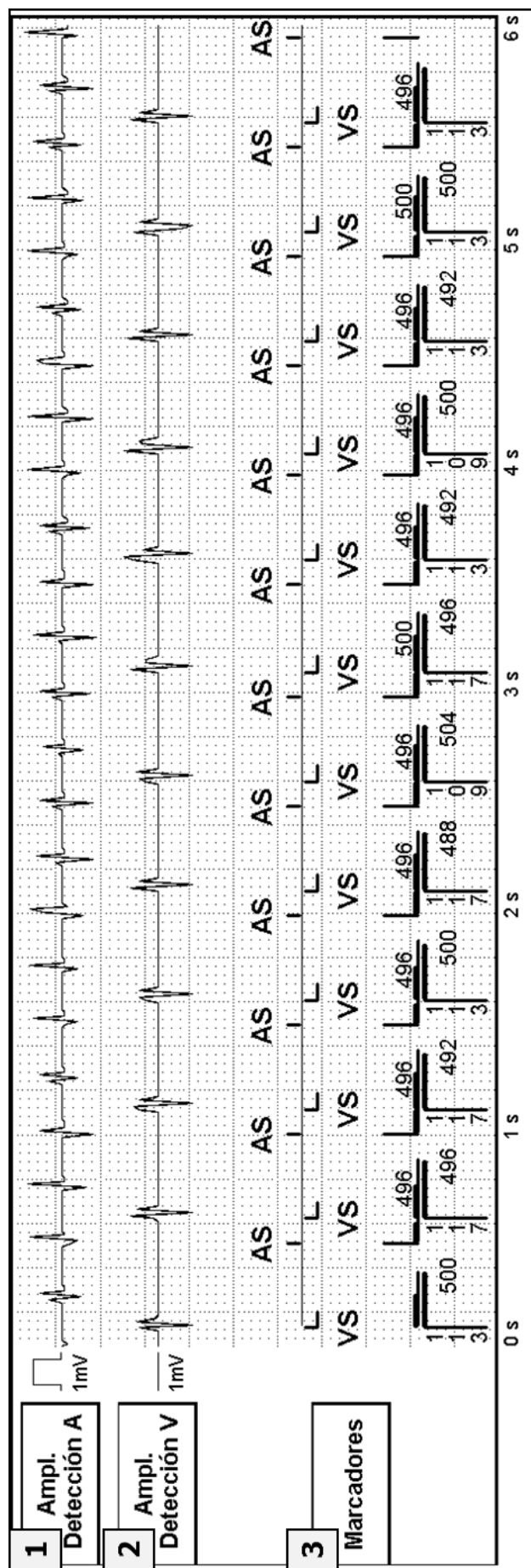


Figura 6. Registro intracavitario almacenado de un episodio de frecuencia rápida ventricular de un dispositivo de TRC-marcapasos St. Jude Medical, véase de arriba a abajo: (1) canal de EGM auricular mostrando una actividad regular muy rápida, (2) canal de EGM ventricular mostrando una actividad regular mas lenta, exactamente la mitad correspondiendo dos señales del canal auricular por cada una del ventricular, (3) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AS atrial sensing, VS ventricular sensing). Nótese como el dispositivo no registra una de las señales auriculares que cae en periodo de cegamiento auricular postventricular. Por tanto se trataría de un EFRA, concretamente un flutter auricular con respuesta ventricular 2:1, que no es reconocido como tal por el dispositivo (falso negativo).

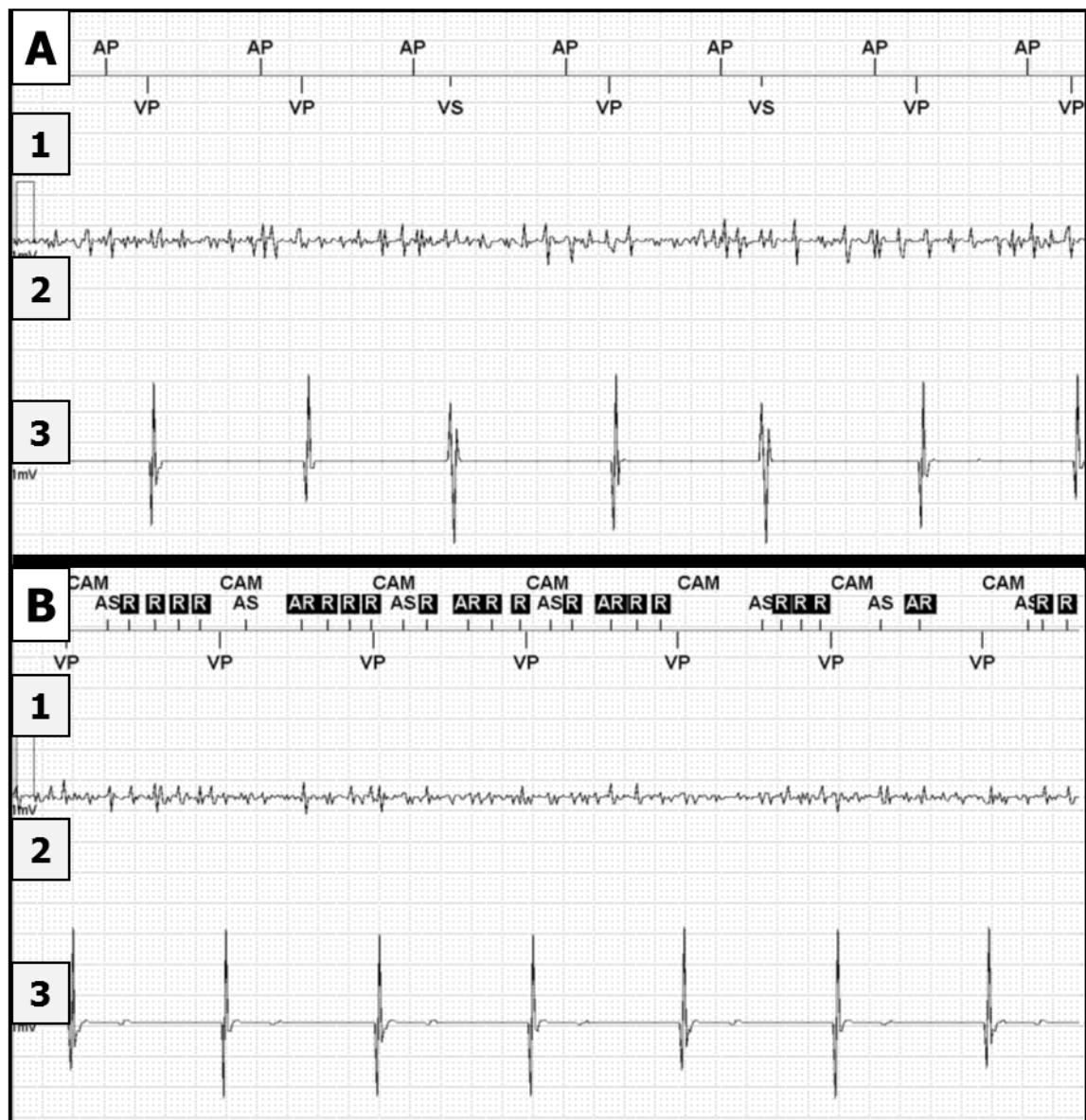


Figura 7. Registro intracavitario almacenado de una interrogación de marcapasos St.

Jude Medical, véase de arriba a abajo: Panel A, registro que presenta el paciente durante la interrogación inicial (1) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (AP atrial pacing, VP ventricular pacing, VS ventricular sensing), (2) canal de EGM auricular mostrando una actividad rápida e irregular compatible con FA, (3) canal de EGM ventricular mostrando la actividad ventricular en ritmo estimulado salvo el tercer y quinto latido de morfología y amplitud diferente correspondiendo a una actividad ventricular propia sensada. Nótese como el dispositivo no registra correctamente el episodio FA (falso negativo), no detecta las señales auriculares y realiza estimulación auricular (AP) a la frecuencia programada. Panel B, registro que presenta el paciente tras modificar la sensibilidad auricular

(1) canal de marcas mostrando el etiquetado de la actividad registrada por el dispositivo (CAM cambio automático de modo, AP atrial pacing, R señales auriculares sensadas en periodo refractario, VP ventricular pacing), (2) canal de EGM auricular mostrando una actividad rápida e irregular compatible con FA, (3) canal de EGM ventricular mostrando la actividad ventricular en ritmo estimulado. Nótese como al aumentar la sensibilidad del dispositivo en el canal auricular se registra correctamente el episodio como CAM al alcanzar la frecuencia auricular el límite programado.

1.3.4. Significado clínico e implicaciones pronósticas de los episodios de frecuencia rápida auricular

Dada la mejorada capacidad de monitorización de los dispositivos de estimulación cardiaca que permite detectar y caracterizar arritmias auriculares asintomáticas que están presentes con una inesperada alta incidencia en esta población de pacientes portadores de dispositivos, la siguiente cuestión que se nos plantea es la necesidad de conocer el significado clínico de estos episodios. **Tabla 3.**

En el Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST) que estudió 312 pacientes con disfunción sinusal portadores de MCP, los pacientes con al menos un EFRA superior a 5 minutos presentaban un mayor riesgo de eventos adversos, incluyendo una incidencia más alta de ictus, muerte y desarrollo de FA documentada que los pacientes sin estos episodios. Este estudio incluyó pacientes con historia previa de taquiarritmias supraventriculares en una alta proporción (60%) y el 51% de los pacientes presentó EFRA durante el seguimiento medio de 27 meses. El análisis multivariante controlado para múltiples factores de riesgo demostró que la presencia de EFRA en pacientes portadores de dispositivos se asociaba a un

aumento de la mortalidad 2.5 veces mayor, un aumento del riesgo de muerte o ACV no fatal 2.8 veces mayor, y un riesgo de presentar FA clínica casi 6 veces mayor, respecto a pacientes sin EFRA. Se observó una tasa anual de ACV de 1.4%.⁵⁰ Capucci et al. estudiaron un grupo de pacientes portadores de MCP con historia previa de FA y sus datos sugerían un riesgo tromboembólico hasta tres veces mayor (HR 3.1, 1.1 – 10.5) sólo en los pacientes con episodios de mayor duración de FA detectada como EFRA en los dispositivos (aquellos que durase al menos 1 día). Este riesgo se elevaba significativamente cuanto aumentaba el número de factores de riesgo para ACV definidos (cardiopatía isquémica, tromboembolismo previo, hipertensión arterial y diabetes).⁵¹ Por tanto, como comentábamos anteriormente, el riesgo de eventos tromboembólicos no es meramente función de la duración de la FA o EFRA únicamente, sino que debe evaluarse en su conjunto con el perfil de riesgo del paciente en concreto (esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc).

El estudio TRENDS fue un estudio prospectivo y observacional que reclutó 2486 pacientes con al menos un factor de riesgo para ACV (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 65 años, diabetes, o evento tromboembólico previo) que recibieron MCP o DAI con capacidad para monitorizar la carga de taquicardia auricular/fibrilación auricular (definida como la duración máxima de TA/FA en un día dado durante el período comprendido en los 30 días previos). Una carga de TA/FA ≥ 5.5 horas en un día determinado durante los 30 días previos parecía conferir un riesgo doble de eventos tromboembólicos. La tasa de eventos tromboembólicos observada en el estudio TRENDS estaba muy alejada de la tasa anual anticipada del 4% en base a los datos en pacientes con FA con una puntuación media del esquema CHADS₂ ≥ 2

cuando el estudio se diseñó en el 2003 (la puntuación media del esquema CHADS₂ fue 2.2). La tasa anual de eventos tromboembólicos fue 1.1% para los grupos de ausencia de carga de TA/FA y baja carga de TA/FA. Para el grupo de alta carga de TA/FA, la tasa anual fue de 2.4%. ⁵² El Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT) evaluó la presencia de EFRA > 6 minutos a los tres meses de la inclusión y su relación con eventos tromboembólicos en un seguimiento a 2.5 años, en una población de pacientes portadores de MCP y DAI con hipertensión arterial y sin historia de FA ni anticoagulación. ⁵³ El estudio incluyó 2580 pacientes de 136 centros en 23 países. Los EFRA > 6 minutos se detectaron en aproximadamente un 10% de los pacientes a los 3 meses de seguimiento y se asociaron con un riesgo de 2.5 veces mayor de ACV y embolia sistémica (HR 2.49; 95% IC, 1.28 - 4.85; p = 0.007). Además la presencia de estos episodios se asoció significativamente a la documentación final electrocardiográfica de FA frente a los que no los presentaban. En el subgrupo de pacientes con un CHADS₂ > 2, la presencia de estos EFRA > 6 minutos se asoció un riesgo de eventos tromboembólico próximo al 4% al año (HR 3.93; 95% IC, 1.55–9.95). Sin embargo en el subgrupo con CHADS₂ = 2 el riesgo de eventos tromboembólicos fue inferior al 2% (HR 1.83; 95% IC, 0.62–5.40), significativamente menor al 4% que corresponde a esa puntuación del esquema CHADS₂. ¹⁹ Sin embargo estas diferencias parecen justificarse por un perfil de riesgo más bajo en los pacientes del ASSERT respecto a los del National Registry of Atrial Fibrillation trial del que deriva la escala CHADS₂: menor proporción de mujeres (que actualmente se reconocen como un factor de riesgo en la escala CHA₂DS₂VASc) y menor número de pacientes con insuficiencia cardíaca y ACV previo.

Estudios prospectivos analizando la incidencia de EFRA y su asociación con eventos tromboembólicos.										
Estudio	N	Características as pacientes	Historia FA	Dispositivo	Seguimiento	Definición EFRA	Incidencia EFRA	Objetivo	Embolias %/yr en pacientes con EFRA	Riesgo embólico en pacientes con EFRA
ASSERT 2012	2580	≥65 years, HTA	No	MCP/DAI	2.5 años	> 6 min FRA ≥190	10.1% a 3 meses	ACV y embolia sistémica	1.69	2.49 (95% IC 1.28-4.85)
TRENDS 2009	2486	1 factor de riesgo ACV (IC, HTA, ≥65 años, diabetes, o embolia previa)	No (1988) Si (498)	MCP/DAI/TRC	1.4 años	Carga TA/FA ≥5.5 h FRA≥175	12%	ACV y embolia sistémica	1.8 (2.4 incluyendo AITs)	2.20 (95% IC 0.96-5.05)
Capucci 2005	725		Si	MCP	22 meses	≥24h PR Logic algorithm (Medtronic Inc.)	74%	ACV y embolia sistémica	1.9	3.10 (95% IC 1.1-10.5)
MOST 2003	312	≥21 años	No (124) Si (188)	MCP	27 meses	> 5 min FRA ≥220	51.3%	ACV y embolia sistémica	1.4	2.79 (95% IC 1.51-5.15)
EFRA= episodio de frecuencia rápida auricular, FA= fibrilación auricular, ACV= accidente cerebrovascular, HTA= hipertensión arterial, MCP= marcapasos, DAI= desfibrilador automático implantable, TRC= terapia de resincronización cardíaca, FRA= frecuencia rápida auricular, AITs= accidentes isquémicos transitorios.										

Tabla 3. Estudios prospectivos analizando la incidencia de EFRA y su asociación con eventos tromboembólicos.

Todos estos estudios ponen en relieve las diferentes incidencias de EFRA y de eventos en función de los diferentes perfiles de riesgo de las poblaciones evaluadas, la historia previa de FA, la duración del seguimiento y la definición que hace cada estudio de los EFRA. Sin embargo, todos los estudios coinciden en destacar la relación de estos EFRA con el desarrollo de eventos tromboembólicos. Es más, un estudio reciente que incluyó 224 pacientes sin historia de FA mostró que el 17% de los pacientes presentaba EFRA ≥ 5 minutos a los 6 meses del implante y tras un seguimiento de 6.6 ± 2 años el análisis multivariado, ajustado para edad, sexo y presencia de cardiopatía, mostró que la presencia de estos episodios se asoció a un aumento de la mortalidad cardiovascular (HR 2.8; 95% IC, 1.2 – 6.3; $p = 0.013$) y de la mortalidad por ACV (HR 9.6; 95% IC, 1.5 – 59.9; $p = 0.015$).⁵⁴

Otro punto de gran controversia es la relación temporal entre los EFRA y los eventos tromboembólicos. Tanto en el estudio TRENDS como en el estudio ASSERT no se encontró una relación temporal entre los EFRA y los ACV. En el estudio TRENDS se detectaron EFRA previos en 20 (50%) de los 40 pacientes que experimentaron un evento embólico y de ellos 9 pacientes no presentaron ningún EFRA en los 30 días previos al evento. Es más, 14 (70%) de los 20 pacientes con EFRA antes del evento embólico no estaban en FA en el momento del evento siendo el último EFRA en estos pacientes 168 ± 199 días antes (rango 3–642 días).⁵⁵ En el estudio ASSERT de 51 pacientes que presentaron un evento tromboembólico durante el seguimiento, 26 (51%) presentaron EFRA. En 18 pacientes (35%), los EFRA se detectaron antes del evento, sin embargo solo 4 pacientes (8%) los presentaron en los 30 días antes. En los otros 14 pacientes con EFRA detectada mas allá de esos 30 días

previos al evento, el EFRA mas próximo ocurrió una media de 339 días antes. Ocho pacientes (16%) presentaron EFRA después del evento habiendo estado monitorizados previamente una media de 228 días antes del evento.⁵⁶ Estos datos sugieren que el mecanismo de estos eventos embólicos en pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardiaca no parece deberse, al menos exclusivamente, al papel embolígeno de la FA y que otros factores distintos puedan ser responsables en una buena parte de casos, actuando quizá estos EFRA como marcadores de riesgo. De hecho un estudio reciente ha relacionado la presencia de estos episodios en pacientes portadores de marcapasos con un aumento de la mortalidad a largo plazo.⁵⁷

1.3.5. Tratamiento de los episodios de frecuencia rápida auricular

Actualmente se considera que la FA silente tiene el mismo pronóstico que la FA sintomática. Los dispositivos de estimulación cardiaca han demostrado que una gran proporción de pacientes que reciben estos dispositivos desarrollan FA en forma de EFRA que cursa de manera asintomática. Este documento único de episodios de FA en paciente asintomáticos permite diagnosticar y tratar precozmente a estos pacientes previniendo así las potenciales complicaciones que se pudieran desarrollar independientemente de la clínica del paciente.⁵⁸ Sin embargo, hoy por hoy no existen unas recomendaciones en este sentido.⁵⁹ La última Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la FA publicadas en 2010 y actualizadas en 2012 señalan que la documentación en un electrocardiograma de 12 derivaciones es necesaria para establecer el diagnóstico de FA (recomendación clase I nivel de evidencia B). Cualquier

arritmias que presente las características electrocardiográficas de la FA y dure lo suficiente para su documentación en un ECG de 12 derivaciones o al menos 30 segundos en una tira de ritmo debe ser considerada FA. Aunque estas Guías reconocen el papel de los dispositivos en la detección de EFRA, no existe una recomendación en relación a su uso para el diagnóstico de FA ni para el manejo de los pacientes que presentan estos episodios.^{1, 21} En 2014 se publicaron las últimas Guías americanas para el manejo de los pacientes con FA elaboradas en conjunto por la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y la Heart Rhythm Society (HRS). En estas Guías se dedica un apartado extenso a estos EFRA compatibles con FA silente, la capacidad de detección de estos episodios por los dispositivos de estimulación cardíaca, y al análisis de los distintos estudios que han demostrado un aumento de riesgo en estos pacientes. Sin embargo, de nuevo no emiten unas recomendaciones terapéuticas ni de manejo para estos pacientes.⁶⁰

Hasta la fecha no existen estudios que hayan valorado el papel de una intervención terapéutica (fundamentalmente el uso de tratamiento antitrombótico) sobre estos episodios en beneficio de estos pacientes. Por tanto, hasta la fecha no sabemos bien qué hacer con estos pacientes que presentan episodios compatibles con FA silente detectada en sus dispositivos y que según los estudios les confieren un riesgo mayor de eventos embólicos. Es por ello que muchos profesionales han optado por realizar intervenciones terapéuticas, en concreto iniciar tratamiento anticoagulante para la prevención de eventos, sin que hoy por hoy dispongamos de evidencias sólidas que confirmen el beneficio de estos tratamientos frente a los riesgos que igualmente

conlleven. Por tanto no hay consenso y la actitud no es homogénea entre los profesionales. En un estudio que valoró la incidencia de EFRA compatible con FA silente y el inicio de tratamiento anticoagulante, se reportó una tasa de FA silente de nuevo diagnóstico en un 37% de los pacientes, mostrando una puntuación del esquema CHADS₂ ≥ 2 en el 77% y recibiendo anticoagulación tan solo el 58% de estos pacientes.⁶¹ Aunque una de las limitaciones a la hora de iniciar el tratamiento es la falta de evidencias y recomendaciones, probablemente la principal limitación es el reconocimiento de estos EFRA como un marcador de riesgo para nuestros pacientes. Muchos de los pacientes portadores de dispositivos no son seguidos clínicamente por los mismos profesionales que realizan las revisiones de su dispositivo y dado que en la mayoría de las ocasiones estos EFRA cursan de manera asintomática, no es raro que pasen desapercibidos por el profesional que sigue al paciente y que tiene la capacidad de iniciar una intervención terapéutica. En este sentido un estudio italiano que incluyó 3438 pacientes portadores de desfibriladores evaluó la diferencia en el inicio de terapia antitrombótica (anticoagulación) para el tratamiento de FA silente detectada por los dispositivos en dos grupos de pacientes: uno de seguimiento convencional en el que el médico que realiza el seguimiento del dispositivo y el que realiza el seguimiento clínico no están directamente conectados, y otro grupo en el que tras la revisión del dispositivo se comunica expresamente la presencia de EFRA y el riesgo trombótico del paciente en función de la escala CHADS₂ al médico que realiza el seguimiento clínico. En el grupo control se incluyeron 1477 pacientes, 289 (19%) con historia previa de FA y se diagnosticaron de FA de nueva aparición 178 pacientes, en total 454 pacientes (31%) con criterios de anticoagulación. En el grupo de intervención se incluyeron 1961 pacientes, 426 (22%) con historia de

FA y se diagnosticaron 283 nuevos casos, en total 683 pacientes (35%) con criterios de anticoagulación. Tras 25 meses de seguimiento medio, recibían anticoagulación un 57%, antiagregación un 25% y nada el 18% de los pacientes en el grupo control frente a un 73%, 23% y 4% respectivamente en el grupo de intervención, $p < 0.001$.⁶² Así pues existe una clara tendencia a que una vez se detectan estos EFRA compatibles con FA silente tratarlos como tal, como FA clínica, sin que en el fondo dispongamos de evidencias que soporten esta actitud. Hasta la fecha el único estudio publicado que ha valorado la anticoagulación en este contexto ha sido el estudio IMPACT publicado recientemente. Este estudio incluyó 2718 pacientes con desfibriladores bicamerales y tricamerales valorando el inicio y terminación de la anticoagulación en función de unos criterios clínicos en dos grupos de pacientes en seguimiento estándar presencial o remoto. Se trata de un estudio de diseño muy complejo que empleo un algoritmo de actuación muy cuestionable y enrevesado basado en la escala CHADS₂, duración de los episodios y recurrencias de los mismos para iniciar e interrumpir la anticoagulación durante el seguimiento. El estudio se detuvo prematuramente a los dos años de seguimiento por la falta de capacidad de encontrar diferencias en el objetivo principal compuesto de ictus, embolia sistémica o sangrado mayor entre ambos grupos. 945 pacientes (34.8%) desarrollaron EFRA definidos como ≥ 36 de 48 latidos auriculares a una frecuencia ≥ 200 lpm que se confirmaron como FA en el 91% con EGM. La anticoagulación se inició más rápidamente en el grupo de monitorización remota, 3 días frente a 54 días ($P < 0.001$). No hubo diferencias en las tasas de eventos clínicos en ambos grupos y aunque la carga de EFRA se asoció a eventos tromboembólicos, de nuevo no existía relación temporal entre los EFRA y los ictus.⁶³ Son necesarios más

estudios que valoren realmente cuál es el papel de la anticoagulación en estos pacientes. En este sentido, los resultados del estudio ARTESiA determinarán si el tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes (apixaban) comparado con aspirina reducirá el riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica en pacientes con $CHA_2DS_2VASc \geq 4$ con marcapasos y desfibriladores (+/- TRC) o Holter subcutáneo que presentan EFRA ≥ 6 minutos y $< 24h$ compatibles con FA silente.⁶⁴

Por tanto, parece que cualquier estrategia terapéutica para el manejo de estos pacientes debe tener en consideración no solamente la presencia de EFRA y una determinada duración de los mismos, sino también el riesgo tromboembólico individual de cada paciente.^{65, 66} Así pues este es un tema muy controvertido y que requiere más estudios que aporten información para caracterizar mejor a los pacientes de más riesgo y que más se puedan beneficiar de intervenciones terapéuticas que a su vez demuestren en ensayos clínicos su beneficio.

1.4. Accidente cerebrovascular

1.4.1. Definición de accidente cerebrovascular

Se define como **ictus isquémico** a la aparición típicamente brusca de un déficit neurológico, aunque en algunos pacientes la sintomatología se presenta de manera escalonada o progresiva, secundaria a un daño isquémico, generalmente por oclusión arterial, en un área del sistema nervioso central. Los síntomas comúnmente incluyen disfasia, disartria, hemianopsia, debilidad,

ataxia, pérdida sensibilidad... Los síntomas y signos suelen ser unilaterales, y la conciencia suele estar conservada o sólo ligeramente disminuida.⁶⁷ El área isquémica presenta una zona central dañada de muy baja perfusión rodeada de un área disfuncionante causada por alteraciones metabólicas e iónicas secundarias al daño isquémico pero con su integridad estructural preservada (área de penumbra). En los siguientes minutos y horas tras un evento los déficits neurológicos no tienen por qué reflejar necesariamente un daño irreversible. Dependiendo del flujo sanguíneo residual y del tiempo de isquemia, el área de penumbra se incorporará al área infartada si no se consigue la reperusión del territorio.⁶⁸

Los **accidentes isquémicos transitorios** (AIT) se definían tradicionalmente como breves episodios de déficit neurológico de origen vascular que duraban menos de 24h. Más recientemente, los AIT han sido clasificados como eventos neurológicos transitorios sin signos de infarto agudo por técnicas de imagen. Esta actualización en su definición se basa en el hecho de que muchos ictus detectados por técnicas de imagen, particularmente con resonancia (RM), duran menos de 24h o cursan de una manera clínicamente silente.⁶⁹

1.4.2. Diagnóstico de accidente cerebrovascular

Así pues las técnicas de imagen son un elemento fundamental tanto para el diagnóstico como para el manejo de estos pacientes. Un infarto cerebral no puede distinguirse con absoluta certeza de una hemorragia intracerebral en base únicamente a los signos y síntomas. En todos los pacientes con sospecha de ACV se debe realizar una tomografía axial computarizada (TAC) o una RM

cerebral. Habitualmente un TAC es suficiente dada su mayor disponibilidad, mayor rapidez, menor interferencia por artefactos de movimiento y menor coste. Ambas técnicas, TAC y RM, tienen una alta sensibilidad para la detección de hemorragias agudas intracraneales, pero la RM tiene una mucha mayor sensibilidad para la detección de cambios isquémicos que el TAC, especialmente en fosa posterior y en las primeras horas después del evento. La RM puede detectar edema citotóxico en minutos después del inicio de la isquemia.^{70, 71} Los infartos son visibles como lesiones focales con una intensidad similar al del líquido cerebroespinal tanto en el TAC como en la RM. Como decíamos, la sensibilidad para detectar estas lesiones es mejor para la RM comparada con el TAC por su mayor resolución espacial, especialmente en lesiones en los ganglios basales a menudo visibles solo en secuencias T2 de RM. Por lo tanto, los estudios que usan TAC para detección de lesiones pueden infraestimar los hallazgos.⁷²

1.4.3. Epidemiología del accidente cerebrovascular

Los ACV son la segunda causa de incapacidad tras la cardiopatía isquémica y de mortalidad en los países desarrollados.⁷³ La incidencia de ACV varía de unos países a otros pero crece exponencialmente con la edad. En los países desarrollados cerca del 80% de los ACV se deben a isquemia cerebral focal secundaria a una oclusión arterial, y el restante 20% debido a hemorragias.⁷⁴

En la planificación para la prevención secundaria del ACV, es fundamental intentar identificar la causa del AIT o del ictus isquémico, especialmente para detectar causas cardioembolígenas o vasculares que indique intervenciones sobre las mismas.⁷⁵ En la práctica clínica, la clasificación TOAST (*Trial of Org*

10172 *In Acute Stroke Treatment*) para el ictus isquémico divide los ictus según su patogénesis en cardioembólico (fundamentalmente por FA), aterotrombótico o vascular de grandes vasos, enfermedad de pequeño vaso (infarto lacunar), de otra causa determinada (disección, vasculitis, vasoespasmo...) o de causa indeterminada o criptogénico (dos o más causas posibles, o estudio negativo o incompleto). Incluso después de una investigación exhaustiva de las causas, hasta un 30% de los ictus se consideran criptogénicos.⁷⁶ En nuestro medio, la principal causa de ictus es cardioembólica (36.3%) seguido de aterotrombótica (20.6%), lacunar (11.6%) y otras causas determinadas (2.6%). El ictus criptogénico es la segunda causa suponiendo el 29.1% de los ictus. En España el ictus es la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad, con un gran impacto económico.⁷⁷

1.4.4. Accidente cerebrovascular y FA

Como hemos mencionado, la FA es la principal causa de los ACV cardioembólicos y no es raro que la FA se diagnostique accidentalmente tras un ingreso por ACV. Se considera que entre el 25-30% de los pacientes que ingresan por ACV embólico presentan una FA que antes no era conocida.⁷⁸ La presencia de FA multiplica por 5 el riesgo de ACV isquémico y además confiere un peor pronóstico pues estos ictus son más letales. Su prevalencia es mayor en ancianos e independiente del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente).^{79, 80}

El ACV relacionado con la FA se atribuye habitualmente a la formación de un trombo resultado del estasis sanguíneo en la aurícula izquierda hipocontráctil durante la FA. Sin embargo, el mecanismo trombogénico en la FA parece

mucho más complejo implicando además un estado anormal de hipercoagulabilidad y un daño endotelial en el endocardio auricular. Así pues se cumple la triada de Virchow de la trombosis: alteración en el flujo sanguíneo (estasis), daño en la pared vascular (disfunción endotelial) y estado de hipercoagulabilidad.^{81, 82} El mayor o menor riesgo trombogénico de cada paciente parece por tanto determinado, como mencionábamos anteriormente, por el tiempo en FA (tipo de FA) y sus características clínicas particulares (puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc).

Son muchos los estudios que han establecido la anticoagulación como el tratamiento de elección para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos relacionados con la FA, especialmente para los pacientes de mayor riesgo.¹⁸ El beneficio de la anticoagulación no solo se ha relacionado con la prevención de ACV sino con también con ictus menos severos y menos letales.^{83, 84} Las últimas Guías de tratamiento de la FA establecen la anticoagulación oral como una recomendación clase I nivel de evidencia A para los pacientes con FA y una puntuación de la escala CHA₂DS₂VASc de 2 o más puntos.^{21, 60}

1.4.5. Ictus silente y FA

Diferentes estudios neuropatológicos en poblaciones altamente seleccionadas han mostrado la presencia de lesiones isquémicas cerebrales en pacientes sin historia de ictus o AIT previo.⁸⁵ Igualmente el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, inicialmente el TAC y posteriormente la RM, ha permitido encontrar hallazgos similares en determinados grupos de pacientes e incluso en sujetos sanos y ha llevado a redefinir el concepto de enfermedad

cerebrovascular. Estos ictus que cursan de una manera subclínica constituyen los denominados ictus silentes. Dado que muchos de estos infartos son de pequeño tamaño, la menor sensibilidad y especificidad del TAC respecto a la RM ha podido llevar en muchos estudios, como decíamos, a una infraestimación de los hallazgos reportando incidencias menores a las reales.

⁷² La prevalencia de ictus silentes en la población general varía entre el 8 y el 28% en los diferentes estudios en función de la edad de las poblaciones estudiadas, siendo el principal determinante, y también parece más frecuente en mujeres que en hombres. Esta prevalencia es hasta 5 veces mayor que la de ictus clínicos. ⁸⁶ Igualmente su prevalencia es significativamente más alta en pacientes que presentan un ACV sintomático, 11-38% en estudios con TAC y alcanzando el 57% en estudios con RM. ^{87, 88} Pacientes con demencia y depresión también presentan un mayor número de estas lesiones que la población general. ^{89, 90}

Aparte de la edad, la hipertensión es el factor de riesgo más importante y está fuertemente y reproduciblemente asociado en los distintos estudios publicados. Esta consistencia sugiere que la enfermedad de pequeño vaso relacionada con la hipertensión puede tener un papel fundamental en el desarrollo de infartos lacunares silentes. ^{72, 91} Sin embargo esta relación permanece aún sin aclarar por la falta de estudios rigurosos en este sentido (con definición y seguimiento claro de cifras de tensión arterial y valorando el resultado de un buen control de tensión sobre la incidencia de estos infartos).

Siendo una entidad claramente cardioembólica, como decíamos antes, los ACV relacionados con la FA suelen ser infartos corticales sintomáticos y asociados a un peor pronóstico. Sin embargo, la FA se ha asociado también con la

presencia de infartos cerebrales silentes.⁹² Estudios con resonancia magnética han mostrado que hasta el 40% de los pacientes con FA han tenido uno o más ACV silentes clínicamente.⁹³ Es más, diversos estudios han asociado la FA con deterioro sustancial de la atención y de la memoria, incluso en ausencia de historia de ACV o imágenes sugerentes en el TAC.⁹⁴

1.4.6. Ictus criptogénico y FA

Los ictus criptogénicos son ACV generalmente de tamaño medio o grande, cortical o subcortical, de territorio carotideo o vertebrobasilar en los que no se determina etiología tras un estudio completo y dirigido. Como mencionábamos anteriormente hasta un 30% de los ACV isquémicos se consideran criptogénicos.^{76, 77} Bien es cierto que, tras un estudio muy exhaustivo, hasta en un tercio de estos pacientes se pueden encontrar placas de ateroma en aorta y en otro tercio episodios de FA generalmente breve, pero no sabemos hoy en día el significado exacto de estos hallazgos que pueden ser meramente accidentales en algunos casos.^{95, 96} Ante un paciente que sufre un ACV se debe realizar un estudio completo (ECG, monitorización, ecocardiograma, ecografía doppler de troncos supraaórticos, TAC, RM, angioRM...) para intentar determinar la causa y así poder prevenir las recurrencias.⁹⁷

Determinados aspectos clínicos de los ictus, sin ser concluyentes, se han relacionado con la posibilidad de una causa cardioembólica: déficit neurológico de instauración brusca, más frecuente en vigilia (> 80 %), con pérdida conciencia o con crisis comicial, presencia de varios infartos simultáneos, AIT previos en otro territorio o el antecedente de embolia sistémica, clínica de

palpitaciones y/o síntomas de FA...⁷⁷ Pero son necesarias más pruebas para establecer con mayor certeza una etiología. Entre las pruebas indicadas figura la monitorización cardiaca ya sea con telemetría intrahospitalaria o con Holter.

⁹⁷ La principal limitación de la monitorización para la detección de FA es la limitación temporal de la prueba. No detectar FA en la ventana de tiempo disponible no excluye la existencia de una FA paroxística más allá del margen de tiempo evaluado. Por dicho motivo se han desarrollado técnicas de monitorización más prolongada que se han evaluado en diferentes ensayos clínicos con éxito.

Múltiples estudios han evaluado las diferentes técnicas de monitorización para la detección de FA en pacientes tras un ACV. Estas técnicas incluyeron inicialmente diferentes duraciones de monitorización intrahospitalaria, registros de ritmo cardiaco ambulatorio (Holter) de 24h, 48h, 72h..., grabadoras de eventos...En su conjunto ofrecían una capacidad de detección de FA en el 10-15% de los pacientes siendo mayor a mayor duración de la monitorización. Sin embargo estos resultados están limitados por el pequeño tamaño de los estudios, la definición variable de FA (incluyendo en algunos casos pequeños episodios de pocos segundos de duración), la heterogeneidad de los pacientes y de los protocolos de estudio...⁹⁸ Posteriormente se han publicado dos estudios que han evaluado una monitorización más prolongada. El estudio EMBRACE incluyó 572 pacientes mayores de 55 años y sin historia de FA conocida que habían padecido un ACV catalogado como criptogénico tras un estudio etiológico protocolizado los 6 meses antes. Se estudió la eficacia en detección de FA de una monitorización prolongada con registrador externo de eventos de 30 días frente a la monitorización convencional con Holter de 24h.

El objetivo primario era la detección de FA (definida como episodios de duración > 30 segundos) a 90 días. La monitorización ECG prolongada mejoró significativamente la capacidad de detección de FA silente respecto a la monitorización convencional, 16.1% vs 3.2% de los pacientes; $p < 0.001$. Además esta mejoría en la capacidad diagnóstica de FA podría estar sin embargo infraestimada por varios motivos: 1) el 85% de los pacientes sin FA completó al menos 3 semanas de monitorización y el 61% 4 semanas, quizá si más pacientes hubieran completado la monitorización programada a 30 días se hubieran documentado aún más episodios, 2) dada la necesidad de colaboración del paciente para el correcto uso del Holter de larga duración, hubo una infrarrepresentación de pacientes con ictus graves (típico de ACV cardioembólico relacionados con FA), 3) el inicio promedio de la monitorización fue >75 días tras el evento y se puede haber perdido episodios de FA próximos al evento, 4) por último no sabemos si perdemos episodios de FA más allá de los 30 días de monitorización.⁹⁹ El estudio CRYSTAL-AF incluyó 441 pacientes (> 40 años; no FA conocida) diagnosticados de AIT / Ictus criptogénico en los 90 días previos tras haber realizado ECG al ingreso y Holter 24h sin FA, TAC o RM, Angio TAC o angio RM o Doppler cervical/intracraneal, ecocardiograma transtorácico y transesofágico si patología embolígena, y exclusión si etiología vascular probable o trombofilia en <55 años. Los pacientes se aleatorizaron a Holter implantable (n=221) o Holter de 24h (n=220). El objetivo primario fue la detección de FA (definida como episodios de > 30 segundos) a los 6 meses. Objetivos secundarios fueron la detección de FA a 12 meses, la recurrencia de ACV y el inicio de anticoagulación. La monitorización ECG prolongada con Holter implantable mejoró la capacidad de detección de FA silente significativamente, 8.9% vs 1.4% de los pacientes a los 6 meses y 12.4% vs

2.0% a los 12 meses; $p < 0.001$. El porcentaje de detección es llamativamente mejor que el del estudio EMBRACE (16.1% vs 3.2%) hecho que se relaciona con las características de la población analizada, más joven y con menos comorbilidades en el CRYSTAL-AF. Episodios de duración menor a 6 minutos solo constituyeron el 8% de los casos y en el 79% de los pacientes las FA fueron asintomáticas. En el grupo de Holter subcutáneo se inició significativamente más tratamiento anticoagulante que en el grupo convencional (14.7% vs 6.0%, $p = 0.007$) sin redundar en una reducción significativa en la recurrencias de ictus (7.1 vs 9.1, $p = \text{ns}$), para lo cual no estaba diseñado el estudio.¹⁰⁰

Así pues aunque los datos de estos dos importantes estudios sugieren un papel importante de la FA en buena parte de los pacientes con ictus criptogénicos aún quedan muchas respuestas por resolver. La detección de FA en una población, vulnerable por sus factores de riesgo, después de un ACV no establece rigurosamente causalidad y desconocemos el significado de hallar estos breves episodios de FA tras un ACV. Tampoco sabemos el papel preventivo que podría jugar la anticoagulación oral en estos pacientes para evitar recurrencias.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como hemos mencionado anteriormente, aunque existen datos en los distintos estudios que relacionan claramente la presencia de EFRA en los pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca con un riesgo mayor de desarrollo clínico de FA y de eventos clínicos adversos graves como ACV o muerte, no existe una recomendación firme en las Guías para el tratamiento de estos pacientes.

Actualmente no existen evidencias sobre cuál es el manejo más apropiado de estos episodios en estos pacientes. Podríamos especular que simplemente confieren un riesgo mayor y quizá debamos seguir más de cerca a estos pacientes en el control de sus factores de riesgo cardiovascular. O podemos ser más proactivos y considerar la posibilidad de un tratamiento antitrombótico para la prevención de eventos cardioembólicos, planteando en ese caso la posibilidad de la antiagregación o de la anticoagulación. Por tanto, existen muchas cuestiones aún sin resolver por la falta de evidencias que soporten una u otra recomendación.

Son necesarios más estudios. Por un lado estudios encaminados a definir e identificar mejor las características de los pacientes y de los EFRA de más riesgo, y así seleccionar los pacientes que más podrían beneficiarse de una intervención. Por otro lado estudios encaminados a evaluar el beneficio de una determinada intervención sobre estos pacientes en riesgo por la presencia de EFRA.

En este sentido, el presente estudio pretende evaluar el papel de los EFRA en una población de pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca

en nuestro medio, con un seguimiento prospectivo, describiendo las características asociadas a la presencia de EFRA y analizando su relación con eventos cardiovasculares. La principal característica de este estudio es la valoración del riesgo que confiere la presencia de EFRA no sólo sobre el desarrollo de eventos clínicos sintomáticos sino también sobre la presencia de lesiones isquémicas cerebrales clínicamente silentes (detectadas como hallazgo en el TAC) y que en sí pueden representar un riesgo cardiovascular aumentado para estos pacientes. Los estudios que han demostrado el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares relacionados con la presencia de EFRA lo han hecho en base al desarrollo de ACV o embolia sistémica que han cursado clínicamente. Este riesgo cardioembólico puede estar infraestimado al no considerar la posibilidad de fenómenos cardioembólicos de curso silente por no afectar a estructuras clínicamente relevantes. Por tanto, nuestro estudio pretende complementar la información aportada por los grandes estudios valorando la posible relación de estos EFRA con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes.

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

El presente estudio pretende describir las características clínicas relacionadas a la presencia de EFRA en una población de nuestro medio portadora de dispositivos de estimulación cardiaca bicamerales seguida prospectivamente, así como evaluar el riesgo que confiere la presencia de EFRA para el desarrollo de eventos clínicos y para la presencia de lesiones isquémicas cerebrales clínicamente silentes detectadas por TAC.

Objetivo principal:

El objetivo principal del presente trabajo es estudiar la posible relación de los EFRA detectados por los dispositivos de estimulación cardiaca, muchas veces asintomáticos y en otras ocasiones no lo suficientemente sostenidos como para ser documentados en un ECG como FA silente, con la presencia de lesiones cerebrales isquémicas clínicamente silentes detectadas por TAC.

Objetivos secundarios:

- Estudiar las características clínicas que se relacionan con la presencia de EFRA en los pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardiaca.
- Estudiar el significado clínico de la presencia de los EFRA en el desarrollo de eventos adversos (muerte, ACV, ingresos hospitalarios...) a lo largo del seguimiento.
- Evaluar la posible relación entre la presencia de EFRA y el tiempo desde el implante del dispositivo de estimulación y el tipo de electrodo auricular implantado.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Selección de pacientes	
4.1.1 Criterios de inclusión	61
4.1.2 Criterios de exclusión	62
4.1.3 Justificación de los criterios de inclusión y exclusión	63
4.1.4 Criterios de retirada de un paciente del estudio	64
4.2 Programación de dispositivos	
4.2.1 Definición de EFRA	64
4.2.2 Protocolo técnico de programación de dispositivos	65
4.2.3 Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical familias Accent DR y Endurity DR	66
4.2.4 Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical Identity ADX VDD	70
4.3 TAC craneal	
4.3.1 Definición de lesiones isquémicas silentes	73
4.4 Plan de investigación clínica y método	
4.4.1 Consentimiento informado	74
4.4.2 Screening de participantes	75
4.4.3 Calendario de visitas	75
4.4.4 Visita de inclusión	76
4.4.5 Visitas de seguimiento	77
4.5 Acontecimientos adversos	
4.5.1 Clasificación de acontecimientos adversos	81
4.5.2 Comunicación de acontecimientos adversos graves y relacionados	82
4.6 Análisis estadístico	83
4.7 Consideraciones éticas	84
4.8 Riesgos y beneficios	85

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, nacional, unicéntrico en el que se incluyeron pacientes en ritmo sinusal, con o sin antecedentes de FA, portadores de dispositivos de estimulación cardíaca bicamerales capaces de detectar la actividad eléctrica auricular. Los pacientes fueron seguidos a los tres meses tras la inclusión y luego anualmente para recoger datos clínicos y revisar el dispositivo para valorar la presencia de EFRA compatibles con FA silente. Igualmente se realizó a la inclusión un TAC craneal para valorar la presencia de lesiones isquémicas cerebrales de curso clínico silente.

4.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Se seleccionaron a todos los posibles pacientes comprobando que se cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieran todos y cada uno de los siguientes criterios:

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. Pacientes en ritmo sinusal o ritmo auricular estimulado, con o sin antecedentes de FA.
- c. Pacientes con capacidad de leer y entender correctamente la hoja de información al paciente sobre el estudio y que hayan otorgado su consentimiento informado.

-
- d. Pacientes que puedan cumplir el calendario de visitas establecido por el estudio.
 - e. Pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca bicamerales St. Jude Medical que se enumeran a continuación, los cuales permiten detectar los EFRA cuando la frecuencia auricular excede una frecuencia programada durante un número programable de latidos:
 - Marcapasos Identity ADX VDR.
 - Marcapasos Accent DR y Accent MRI DR
 - Marcapasos Endurity DR y Endurity MRI DR

4.1.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios:

- a. Pacientes con incapacidad para entender o participar en los requisitos de seguimiento del estudio.
- b. Pacientes en situación médica inestable, no controlada o severa a discreción de los investigadores, que pueda condicionar la participación del paciente en el estudio o su seguimiento.
- c. Pacientes que no otorguen el consentimiento informado.
- d. Pacientes embarazadas.
- e. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

4.1.3. Justificación de los criterios de inclusión y exclusión

El criterio de inclusión “b” pretende evitar la inclusión en el estudio de pacientes con arritmias permanentes que dificulten determinar la capacidad de identificación por parte de los dispositivos de los EFRA y conocer las repercusiones clínicas y la relación con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes de estos episodios paroxísticos de breve duración.

El criterio de inclusión “c” y los de exclusión “a” y “c” confirman la participación en el estudio voluntaria e informada de pacientes capacitados.

Los criterios de inclusión “d” y exclusión “b”, aseguran la posibilidad de completar el periodo de seguimiento planificado y el correcto desarrollo del estudio y recogida de datos.

El criterio de inclusión “e” pretende homogeneizar la muestra y los criterios de detección de los EFRA. Las distintas casas comerciales de dispositivos de estimulación cardíaca ofrecen diferentes sistemas y algoritmos para la identificación, clasificación y categorización de los EFRA atendiendo a diferentes criterios. Dado que en nuestro centro realizamos un número de implantes y seguimientos significativamente mayor para dispositivos de St. Jude Medical, optamos por limitar la inclusión a pacientes portadores de estos dispositivos y así homogeneizar la programación y los criterios diagnósticos para todos los pacientes.

4.1.4. Criterios de retirada de un paciente del estudio

Durante todo el desarrollo del estudio, cada paciente tenía el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento. Igualmente, los investigadores podían retirar a un paciente del seguimiento si se considerase necesario por:

- a. Falta de adhesión significativa al protocolo.
- b. Situación clínica severa de nueva aparición que condicione el seguimiento.
- c. Retirada del consentimiento informado.
- d. Pérdida en el seguimiento sin atender a ninguna de las visitas programadas.

4.2. PROGRAMACIÓN DE DISPOSITIVOS

4.2.1. Definición de EFRA

Para el propósito del estudio, los EFRA se definieron como episodios de frecuencia auricular superior a 225 lpm con una duración mínima de al menos 5 minutos. Se programó sistemáticamente la adquisición de electrogramas intracavitarios para la confirmación de los EFRA como FA basándose en los electrogramas auriculares registrados durante los episodios.

4.2.2. Protocolo técnico de programación de dispositivos

La programación de estimulación de los dispositivos no se modificó en ningún caso por el presente estudio, realizando la programación habitual para cada paciente. El protocolo de nuestra Unidad de Arritmias a la hora de programar los dispositivos de estimulación cardíaca es evitar la estimulación ventricular desde ápex de ventrículo derecho en todos los marcapasos bicamerales prolongando el intervalo AV y activando otros algoritmos específicos del dispositivo cuando es necesario. Igualmente el resto de los parámetros de estimulación se programaron según práctica habitual e individualizada según las características del paciente en cada caso.

Los parámetros de sensado auricular igualmente se programaron según práctica igual adecuando la sensibilidad al voltaje de la onda P sensada para cada dispositivo.

Se modificó la programación para la detección de los EFRA según los criterios definidos para el estudio y para la adquisición de EGM intracavitarios de los episodios para su confirmación como FA silente. Dichos parámetros se programaron de una manera homogénea en todos los dispositivos según el protocolo técnico que detallamos a continuación.

4.2.3. Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical familias Accent DR y Endurity DR (Tabla 4)

Programación de ajustes de episodios:

a. Configuración EGMs Almacenados:

Se almacenaron los EGM intracavitarios de EFRA pero igualmente se almacenaron EGM de EFRV. Se programó una *Duración Máxima de Frecuencia Ventricular alta* de 30 segundos con una duración máxima de preactivador de 10 segundos para detectar episodios de FA silente con repuesta ventricular rápida que pudieran llevar asociado infradetecciones auriculares y no ser identificados como EFRA.

En cuanto a los canales, se programó un canal con una configuración *ECG sin cables* (Punta auricular-anillo VD) y *EGM auricular*. Esta programación permitía un tiempo máximo de almacenamiento de 14 minutos. El resto de activadores recogieron episodios con una duración aproximada de 15 segundos.

b. Activadores de episodios

Los activadores de episodios que se programaron durante el estudio, con la intención de capturar el mayor número de episodios de FA, tanto detectados como EFRA como no detectados como EFRA pero sí como EFRV, fueron los siguientes:

-
- Episodio Auricular. Se programó *Frecuencia Auricular Alta* con una frecuencia de activación de 225 min⁻¹ y 20 ciclos auriculares. En cuanto a prioridad en almacenaje, se programó en ALTA.
 - Episodio Ventricular. Se programó *Frecuencia Ventricular Alta* de forma estándar, frecuencia de 150 min⁻¹ y 20 ciclos. En cuanto a prioridad en almacenaje, se programó en ALTA.
 - *PVC's consecutivas*. Se programará 5 PVC's consecutivas. En cuanto a prioridad en almacenaje, se programó en ALTA.
 - *Reversión por Ruido*. Se activó con prioridad ALTA.
 - El resto de activadores permanecerán en OFF para no consumir espacio de memoria.

c. Programación Avisos de Alerta

El modelo de marcapasos Accent incorpora la capacidad de emitir avisos de alerta sonora al paciente mediante pitidos. Dichos avisos pueden programarse en duración, número de avisos y tiempo entre avisos. La programación de las alertas fue la siguiente:

- Duración: 16 segundos
- Número de avisos: 2
- Tiempo entre avisos: 16 segundos

Dentro de los activadores de avisos de alerta se activó *alerta TA/FA*. Se programó de la siguiente forma:

- Tiempo continuo de TA/FA: 1 hora ACTIVADO

-
- Carga de TA/FA: DESACTIVADO
 - Tiempo Total en TA/FA: 3 horas (intervalo entre 30 min y 48 h)
 - Periodo de Evaluación: Diario (o semanal)
 - Frecuencia Ventricular durante TA/FA: ACTIVADO
 - Umbral de Frecuencia Ventricular alta: 100 min-1
 - Tiempo Total en Frecuencia Ventricular Alta: 1 hora
 - Periodo de Evaluación: Diario (no programable)

El resto de avisos quedaron a discreción del médico responsable. Es práctica habitual la activación de alertas por agotamiento de batería o por impedancias de electrodos fuera de rango.

d. Funciones de Diagnóstico

Los modelos de marcapasos Accent y Endurity disponen de información diagnóstica específica para episodios de TA/FA.

- *Carga de TA/FA*. Este gráfico muestra la carga de TA/FA (definida como EFRA de más de 20 ciclos a > 225 lpm) con una capacidad de un año. Cada punto mostrado en dicho gráfico, corresponde al porcentaje de episodios durante una semana. Este gráfico muestra información independientemente de cómo esté programado el algoritmo de CAM.
- *Resumen de CAM*: Esta función nos muestra los episodios en relación a la frecuencia filtrada calculada para el generar el CAM y duración de los episodios.

- *Registro de CAM:* almacena hasta 32 episodios de CAM, junto con los EGM almacenados. Los episodios registrados, son el más rápido, el de mayor duración, los 16 primeros y el resto se van sustituyendo por el más moderno.

Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical familias Accent DR y Endurity DR	
Parámetros de programación	
Modo	DDD o DDDR
Sensor y parámetros asociados	Según necesidad
Frecuencias	Según necesidad
Intervalos AV	Según necesidad
VIP™	Según necesidad
Algoritmos automáticos de captura	A discreción
Senseability	OFF para A y V
Sensibilidad Auricular para cables de 10 y 12 mm	0,5 mV
Sensibilidad Auricular para cables de 1,1 mm	0,3 mV
Sensibilidad Ventricular	Según necesidad
Configuración detección	Bipolar
Configuración estimulación	A discreción
Refractarios	Según necesidad
Cegamiento Auricular Postventricular	150 ms
PVC's	Según necesidad
PMT's	Según necesidad
CAM	DDI o DDIR
Frecuencia Detección Taqui Auricular	225 min-1
Frecuencia Básica de CAM	Según necesidad
AF Suppression™	Según necesidad
Ajustes de Episodios	
Configuración de EGM's Almacenados	
Duración máx. EGM frecuencia V alta	30 seg.
Duración máx. preactivador frec. V alta	10 seg.
Canales	1
Configuración del canal	ECG sin cables/EGM auricular
Activadores de Episodios	
Frecuencia Auricular Alta	220 min-1
Número de Ciclos	20
Prioridad	Alta
Frecuencia Ventricular Alta	150 min-1
Número de Ciclos	20
Prioridad	Alta
PVC's Consecutivos	5
Prioridad	Alta
Reversión por Ruido	ON
Prioridad	Alta
Resto activadores	OFF

Tabla 4. Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical familias Accent DR v Endurity DR

4.2.4. Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical Identity ADX VDD (Tabla 5)

Programación de ajustes de episodios:

a. Configuración EGMs Almacenados:

La capacidad de almacenamiento de este modelo de marcapasos está limitada a un máximo de 12 episodios, con una duración limitada de 12 segundos, siempre que se elija un canal, en este caso canal cruzado Punta A – Punta V. Además se debe programar la Opción de Muestreo en “Congelar” (almacenaría los 12 primeros episodios).

b. Activadores de Episodios:

Los activadores de episodios que se programaron durante el estudio, con la intención de capturar el máximo número de episodios de FA, tanto detectados como no detectados, fueron los siguientes:

- *Frecuencia Auricular Alta* con un límite de frecuencia A alta de 225 min⁻¹ y 20 ciclos.
- *Frecuencia Ventricular Alta*. Se programó el límite de frecuencia V alta de 150 min⁻¹ y 20 ciclos.
- *PVC's*. Se programará 5 PVC's consecutivas.
- El resto de activadores permanecerán en OFF para no consumir espacio de memoria (*Detección de PMT y Colocación de Imán*).

c. Programación Avisos de Alerta

Este modelo de marcapasos no dispone de Avisos de Alerta.

d. Funciones de Diagnóstico

El modelo de marcapaso Identity dispone de información diagnóstico específica para episodios de TA/FA.

- *Carga de TA/FA:* Este gráfico muestra la carga de TA/FA (definida como EFRA de más de 20 ciclos a > 225 lpm) con una capacidad de un año. Cada punto mostrado en dicho gráfico, corresponde al porcentaje de episodios durante una semana. Este gráfico muestra información independientemente de cómo esté programado el algoritmo de CAM.
- *Resumen de CAM:* Esta función nos muestra los episodios en relación a la frecuencia filtrada calculada para el generar el CAM, y la duración de los episodios.
- *Registro de CAM:* Este registro almacena hasta 32 episodios de CAM, junto con los EGM almacenados. Los episodios registrados, son el más rápido, el de mayor duración, los 16 primeros y el resto se van sustituyendo por el más moderno.

Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical Identity ADX VDD	
Parámetros de programación	
Modo	VDD
Sensor y parámetros asociados	Según necesidad
Frecuencias	Según necesidad
Intervalos AV	Según necesidad
AICS	Según necesidad
Algoritmos automáticos de captura	A discreción
Sensibilidad Auricular	0,2 mV
Sensibilidad Ventricular	Según necesidad
Configuración detección	Bipolar
Configuración estimulación	A discreción
Refractarios	Según necesidad
Cegamiento Auricular Postventricular	150 ms
PVC's	Según necesidad
PMT's	Según necesidad
CAM	VVI o VDI
Frecuencia Detección Taquí Auricular	225 min-1
Frecuencia Básica de CAM	Según necesidad
Ajustes de Episodios	
Configuración de EGM's Almacenados	
Opción de muestreo	Congelar
Número de episodios almacenados	12
Canal	Único
Configuración del canal	Punta A - Punta V
Ganancia	±15.0 mV
Activadores de Episodios	
Frecuencia Auricular Alta	220 min-1
Número de Ciclos	20
Frecuencia Ventricular Alta	150 min-1
Número de Ciclos	20
PVC's Consecutivos	5
Activador Detección PMT	OFF
Activador Colocación Imán	OFF

Tabla 5. Protocolo de programación de marcapasos bicamerales St Jude Medical Identity ADX VDD

4.3. TAC CRANEAL

Los infartos cerebrales se describen como lesiones focales de intensidad similar a la del líquido cefalorraquídeo en el TAC craneal. Hay que recordar que un TAC sin hallazgos no excluye la existencia de isquemia y/o lesiones isquémicas. El TAC tiene menos sensibilidad y especificidad que la RM en la detección de lesiones isquémicas en infartos periféricos/corticales, en infartos lacunares y en infartos de fosa posterior y ganglios basales. Sin embargo, el uso de RM en pacientes asintomáticos portadores de dispositivos de estimulación cardíaca no está recomendada o está contraindicada (según el modelo de dispositivo) y por consiguiente no fue considerada en el presente protocolo.

4.3.1. Definición de lesiones isquémicas silentes

Todos los TAC craneales se realizaron a la inclusión de los pacientes y fueron evaluados de manera ciega por el Servicio de Neuroradiología de nuestra Institución. Se dedicó especial atención a la evaluación del número y tamaño de áreas de baja densidad compatibles con lesiones isquémicas. Se midió el tamaño de las lesiones y se consideraron como lesiones isquémicas en el TAC craneal aquellas lesiones focales de 3 o más milímetros con bordes definidos respecto al tejido circundante. Los infartos cerebrales se clasificaron como silentes si no se correlacionaron con síntomas sugerentes de ACV después de un interrogatorio dirigido junto con los datos obtenidos de la historia clínica del paciente. En los pacientes con ACV previo (ictus o AIT), las lesiones responsables del episodio previo que cursó de manera sintomática fueron

excluidas y solo se consideraron como lesiones isquémicas silentes las lesiones nuevas o ante la presencia de múltiples lesiones en varios territorios.

4.4. PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y MÉTODO

4.4.1. Consentimiento informado

Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito detallando la naturaleza del estudio y de las implicaciones y exigencias del protocolo. **Anexo**

1. Se les informó de la libertad para abandonar el protocolo en cualquier momento por cualquier motivo sin perjuicio en futuros cuidados y sin necesidad de dar una explicación. El paciente dispuso del tiempo necesario para considerar la información y la oportunidad de realizar las preguntas que consideró oportunas.

Antes de realizar ningún procedimiento del estudio, el paciente debía haber firmado la versión final del consentimiento informado. Antes de recoger datos clínicos o programar el dispositivo según los criterios del estudio el paciente otorgó el consentimiento firmando el documento acreditativo. **Anexo 2.**

El consentimiento informado se obtuvo con la firma fechada del paciente y del investigador que presentó y obtuvo el consentimiento. Si otro investigador médico o personal de enfermería obtuvo el consentimiento debía estar adecuadamente capacitado y autorizado por el investigador principal.

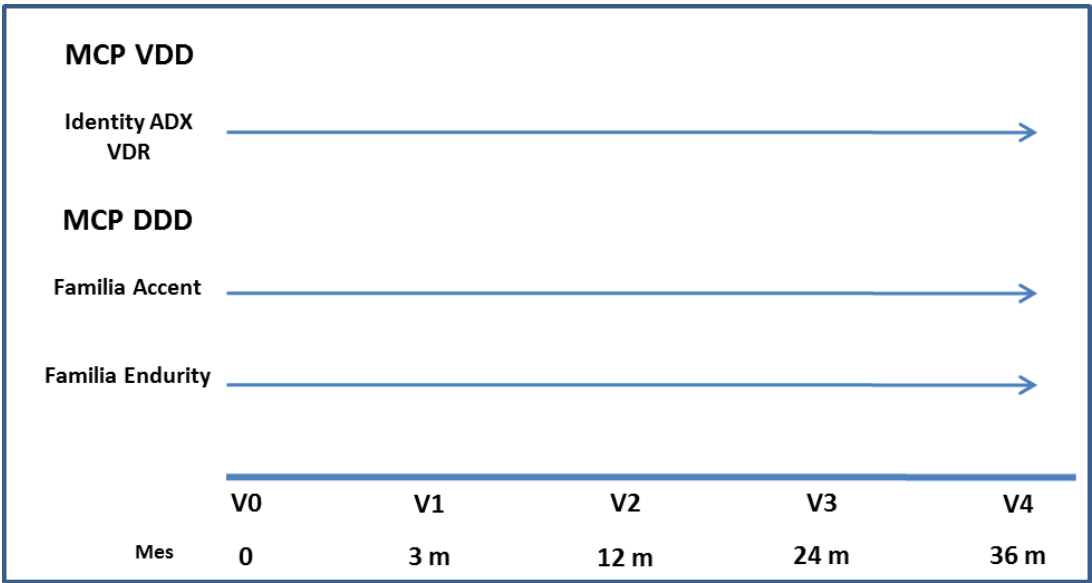
El paciente recibió una copia del consentimiento informado y la copia original se mantuvo archivada en el centro investigador.

4.4.2. Screening de participantes

Se propuso participar en el estudio a los pacientes que reunían las características recogidas en los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión que acudieron rutinariamente a su consulta de revisión de dispositivos o que ingresaron en nuestro centro para un primoimplante o recambio de dispositivo.

4.4.3. Calendario de visitas

Tras la firma del consentimiento informado por el paciente se establece la Visita de inclusión en el estudio. A continuación se programó una primera visita a los 3 meses de la inclusión y posteriormente se programaron visitas cada 12 meses. **Figura 8:**



4.4.4. Visita de inclusión

Tras la firma del consentimiento informado se procede a la inclusión en el estudio realizando los siguientes procedimientos (**Tabla 6**):

a. Recogida de datos demográficos y clínicos del paciente que incluirán:

- Datos demográficos (Edad, sexo,...).
- Factores de riesgo cardiovascular: HTA, DM, tabaco.
- Presencia de cardiopatía estructural (Cardiopatía isquémica, Prótesis valvular, Disfunción sistólica ventricular izquierda o Hipertrofia ventricular izquierda superior a 13 mm por ecocardiografía).
- Ingresos por Insuficiencia cardiaca.
- Historia de ACV/AIT.
- Historia de FA/flutter auricular previo.
- Función renal. Se definió la presencia de Insuficiencia renal como la presencia de un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/L por la fórmula MDRD4.
- Puntuación en los esquemas CHA₂DS₂VASc y CHADS₂.
- Tratamiento cardiovascular actual: estatinas, IECAS/ARAI, betabloqueantes y antiarrítmicos.
- Tratamiento anticoagulante y antiagregante.

-
- Indicación de marcapasos y fecha del implante.
 - Tipo de dispositivo (MCP DDD / MCP VDD).
 - Tipo de electrodos (fijación activa, fijación pasiva y electrodos VDD).

b. Programación de dispositivos según protocolo técnico

Los dispositivos se programaron con unos criterios de discriminación y una sensibilidad definidas para cada modelo y almacenaje de episodios según el protocolo técnico (anexo 1 y 2). Se activó la alarma de EFRA sostenida > 1h en los modelos Accent, se instruyó al paciente para detectarla y se informó al paciente verbalmente y por escrito para la realización de un ECG urgente tras notar el aviso y ser valorado en consulta de revisión de dispositivo (se consideró arbitrariamente el límite de una hora para considerar lo suficientemente sostenido el episodio como para esperar que sea posible documentar en un ECG la arritmia).

c. Solicitud de TAC craneal para la valoración de lesiones isquémicas silentes.

d. ECG

4.4.5. Visita de seguimiento

Tras la visita de inclusión, los pacientes fueron reevaluados a los tres meses y posteriormente en las revisiones anuales programadas para seguimiento de su dispositivo como es práctica habitual. **Tabla 6**

En cada visita de seguimiento se realizaron los siguientes procedimientos:

a. Recogida de los datos obtenidos de la interrogación del

dispositivo: informe pdf de la interrogación inicial que incluye el *Resumen FastPath* y los resultados de los test realizados que aparecen reflejados en el *Informe final*:

- Presencia de EFRA de duración superior a 5 minutos: Se comprobó su correspondencia con episodios de FA silente por los EGM almacenados. Se anotaron las causas de falsos positivos a criterio del investigador. Se contabilizó el número de episodios y la duración de los mismos.
- Sensado de electrodo auricular.
- Umbrales de estimulación de electrodo auricular (en dispositivos DDD).
- Impedancia de electrodo auricular.
- Porcentajes de estimulación en las cámaras.
- Episodios de CAM.
- Episodios de ruido en electrodo auricular.
- Episodios de alarma del dispositivo (Modelos familia Accent).

Tras las visitas de interrogación del dispositivo el paciente recibió su informe clínico habitual que igualmente queda almacenado en la historia clínica electrónica del centro. En dicho informe se reflejan como es

práctica habitual los hallazgos de la interrogación del dispositivo. Durante el seguimiento quedó a criterio del especialista clínico que sigue al paciente de manera rutinaria el inicio o no de medicación antitrombótica así como de medicación antiarrítmica en función de los hallazgos.

b. Recogida de eventos clínicos:

- Ingresos hospitalarios / Asistencias en Servicio de Urgencias y causas (clínica de palpitaciones, ACV, IC...)
- Documentación de FA espontánea / por alerta del dispositivo.
- Cambios en tratamiento antiarrítmico / anticoagulante.
- Mortalidad.
- Diagnóstico de FA permanente

c. Recogida de los hallazgos del TAC craneal

- Presencia de lesiones isquémicas y número
- Presencia de enfermedad de pequeño vaso.

d. Recogida de Acontecimientos adversos en relación con el dispositivo.

Visita (mes)	Inclusión V0 (0)	Seguimiento 1 V1 (3m)	Seguimiento 2 V2 (12 m)	Seguimiento 3 V3 (24 m)	Seguimiento 4 V4 (36 m)
Procedimientos					
Historia clínica y evaluación médica -Datos demográficos -Datos del dispositivo	X				
Confirmación de cumplimiento de criterios de inclusión	X	X	X	X	X
Consentimiento informado	X				
Programación de dispositivos según protocolo técnico	X	X	X	X	X
ECG	X				
TAC craneal	X				
Recopilación de datos					
Recopilación de EFRA y datos del dispositivo		X	X	X	X
Recopilación de Sucesos Clínicos / FA Recopilación de cambios en tratamiento		X	X	X	X
Recopilación de los hallazgos del TAC craneal		X	X	X	X
Recopilación de Acontecimiento adversos		En cualquier momento del seguimiento			

Tabla 6. Calendario de visitas y procedimientos.

4.5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se recogieron los Acontecimientos Adversos Graves y Relacionados con el dispositivo o el electrodo, que sucedieron desde que el paciente otorga su consentimiento para participar en el estudio, hasta el momento en que finaliza su participación en el mismo.

4.5.1. Clasificación de acontecimientos adversos

Cualquier evento clínico que sufrió un paciente se consideró un Acontecimiento Adverso (AA). Todos los AA fueron clasificados y analizados por un Investigador del estudio (el Investigador Principal o un Coinvestigador).

La clasificación se hizo de acuerdo con tres criterios: si el AA estaba relacionado con el dispositivo o no, si fue inesperado o no, y si el AA fue grave o no.

a. Relación con el dispositivo o el electrodo implantado

Se clasificó el AA como relacionado con el dispositivo, no relacionado con el dispositivo o posiblemente relacionado con el dispositivo. Cualquier posible relación entre el AA y el dispositivo se consideró relacionado con el dispositivo.

b. Acontecimiento adverso grave:

El Acontecimiento adverso se consideró grave si:

- Causó la muerte del paciente.
- Causó un empeoramiento grave en el estado de salud del paciente.

-
- Generó un deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal.
 - Requirió la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente.
 - Dio lugar a una intervención médica o quirúrgica para impedir el deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal.
 - Produjo una amenaza para la vida (riesgo inminente de muerte).

c. Inesperada o no

En la sección pertinente del manual del usuario del dispositivo utilizado se podrá encontrar una relación de los AA previstos.

4.5.2. Comunicación de acontecimientos adversos graves y relacionados

Se recogieron todos los AA graves o relacionados con el dispositivo o el cable. Si un acontecimiento adverso se producía debido al dispositivo implantado o a los componentes del sistema, se estableció seguir el procedimiento estándar para la notificación de acontecimientos de dispositivos aprobados para el mercado informando al personal de St. Jude Medical.

4.6. ANALISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico se realizó analizando a los pacientes que mostraron adherencia al protocolo definida como la asistencia a las visitas programadas para la valoración de EFRA con al menos 3 meses de seguimiento y la realización del TAC craneal para valoración de lesiones isquémicas silentes. Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos mediante la medición de frecuencias (frecuencias absolutas y porcentajes) para variables cualitativas y mediante la determinación de medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas. Se llevó a cabo un análisis univariado de las variables cuantitativas usando el test de la t de Student cuando la distribución era normal y el test de la U de Mann-Whitney U cuando no. Las variables cualitativas fueron analizadas usando el test de Chi Cuadrado o el test exacto de Fisher. Posteriormente se realizó un análisis multivariado (regresión logística) para determinar las variables predictoras significativas de lesiones isquémicas cerebrales silentes en el TAC. Se seleccionaron las variables con posibilidad de actuar como factores de confusión en primer lugar basándonos en términos de su plausibilidad clínica o biológica, y segundo lugar en términos del criterio estadístico de Mickey excluyendo todas aquellas variables que en el análisis univariado resultaron en una asociación con un valor de $p > 0.20$. La magnitud del efecto de las variables se expresó en forma de Odds ratio (OR) y un intervalo de confianza del 95% (95% IC). Igualmente se realizó el análisis siguiendo el mismo procedimiento en el subgrupo de pacientes sin historia de FA previa ni de ACV.

Se realizaron dos análisis secundarios siguiendo el mismo procedimiento para valorar el posible efecto que pudiera causar el procedimiento quirúrgico del implante de MCP y el tipo de electrodo auricular implantado a la hora de generar la aparición de EFRA. Para ello se analizó un grupo de pacientes sin historia de FA y que además cumplían el criterio de adherencia al protocolo con la particularidad de que al menos hubieran acudido necesariamente a la visita de los 3 meses tras la inclusión (para así comparar un periodo homogéneo de 3 meses de seguimiento en pacientes con implante antiguo con pacientes en los tres primeros meses tras el implante).

4.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio ha sido conducido de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki de 2008 y en plena conformidad con las regulaciones para una correcta práctica clínica. El protocolo, consentimiento informado y hoja de información al paciente fueron presentados al Comité Ético del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (centro investigador) para su aprobación. Cualquier cambio sustancial en el estudio hubiera requerido un informe y la aprobación del Comité Ético siguiendo el mismo procedimiento que el protocolo original.

En la reunión del CEIC-FJD celebrada el 27 de Septiembre de 2011 (acta nº 08/11) fue evaluado el estudio cumpliendo con los requisitos establecidos por la legislación vigente – Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad Autónoma de Madrid – y concluyendo que el presente estudio cumple con las

normas éticas de la Institución. Se hace constar además que el estudio no conllevó prestaciones económicas ni para el investigador ni para la Institución.

El estudio cumple la Legislación en cuanto a Protección de Datos (Ley Orgánica de Protección de Datos) conservando el anonimato de los participantes. Los pacientes fueron identificados por un número en la base de datos. Todos los documentos fueron almacenados en lugar seguro y todos los datos del estudio incluyendo la información personal fueron accesibles solo al investigador principal, autoridades reguladoras y personal autorizado.

4.8. RIESGOS Y BENEFICIOS PARA LOS PACIENTES

Los riesgos asociados a este estudio son similares a los asociados al seguimiento de otros sistemas disponibles comercialmente. No debería haber riesgos adicionales para los pacientes incluidos en el estudio ya que es un estudio en el que las decisiones clínicas se realizarán a criterio del investigador y los pacientes seguirán la práctica clínica habitual del centro. El protocolo del estudio conlleva la realización de un TAC craneal para la determinación de la presencia de lesiones cerebrales isquémicas silentes. Los riesgos derivados de dicha prueba son mínimos, se exponen en el consentimiento informado que el paciente debe firmar antes de incluirse en el estudio y de realizar la prueba y se superan significativamente por el beneficio que aportan a la hora de determinar el perfil de riesgo de los pacientes. Los pacientes que participan en este estudio tendrán los mismos seguimientos que si no participaran en el mismo,

pero además se beneficiarán de una valoración meticulosa y protocolizada de la presencia de arritmias auriculares silentes que puedan suponer un riesgo embolígeno aumentado y constatado por la información que pueda proporcionar el TAC.

5. RESULTADOS

5.1 Población total del estudio

5.1.1	Descripción de la población total del estudio	89
5.1.2	Análisis en función de la presencia de EFRA	91
5.1.3	Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC	93

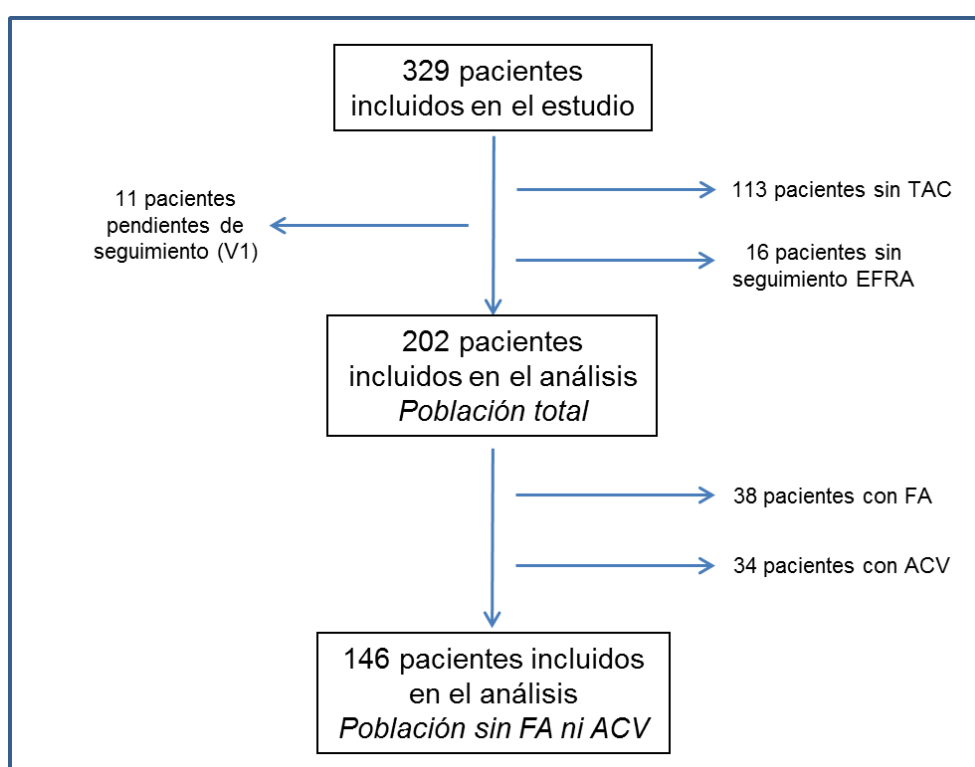
5.2 Pacientes sin historia de FA ni de ACV

5.2.1	Descripción de la población sin historia de FA ni de ACV	95
5.2.2	Análisis en función de la presencia de EFRA	97
5.2.3	Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC	99

5.3 Análisis secundarios

5.3.1	Relación de EFRA con tiempo desde el implante	102
5.3.2	Relación de EFRA con tipo de electrodo auricular	104

Desde Febrero de 2012 hasta Octubre de 2015, 329 pacientes portadores de marcapasos bicamerales se incluyeron para su participación en el presente estudio tras la firma del consentimiento informado. A fecha del análisis de datos realizado en Noviembre de 2015, 202 pacientes (61%) mostraron adherencia al protocolo (definida como la asistencia a las visitas programadas para la valoración de EFRA con al menos 3 meses de seguimiento y la realización del TAC craneal para valoración de lesiones isquémicas silentes) y fueron incluidos en el análisis como *Población total del estudio*. Las principales causas de falta de adherencia al protocolo y exclusión del análisis fueron: 11 pacientes (3%) no habían realizado aún la primera visita programada, 113 pacientes (34%) no se realizaron el TAC craneal y 16 pacientes (5%) perdidos sin ningún seguimiento de EFRA. En un segundo análisis se excluyeron de la *Población total* 56 pacientes (28%), 34 pacientes con historia de ACV y 36 pacientes con historia de FA. El grupo resultante para análisis constaba de 146 pacientes (72%) que constituían la *Población sin historia de FA ni de ACV*. **Figura 9:**



5.1. POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO

5.1.1. Descripción de la población total del estudio

De Febrero de 2012 a Octubre de 2015 se incluyeron 202 pacientes portadores de marcapasos bicamerales que cumplieron los requisitos de adherencia para el análisis. Se incluyeron 107 hombres (53%) y 95 mujeres (47%) con una edad media a la inclusión de 76 ± 9 años (rango de 26 a 94 años). La gran mayoría de los pacientes (186 pacientes, 92%) eran portadores de marcapasos bicamerales DDD y tan solo 16 pacientes (8%) eran portadores de dispositivos VDD. La indicación más importante de implante de marcapasos fue bloqueo AV (BAV de segundo grado tipo II, BAV 2:1 o BAV completo) en 84 pacientes (42%), seguido de disfunción sinusal en 67 pacientes (33%) y enfermedad del sistema de conducción sintomática (definida como síncope/presíncope y bloqueo de rama +/- hemibloqueo +/- BAV de primer grado) en 51 pacientes (25%). En 153 pacientes (76%) no existía cardiopatía estructural significativa en el momento de inclusión. Por otro lado 49 pacientes (24%) presentaban cardiopatía, siendo la más importante la cardiopatía isquémica en 33 pacientes (16%), y 11 pacientes (5%) tenían historia de ingresos por insuficiencia cardíaca. Se registró historia previa de FA en 38 pacientes (19%) e historia de ACV en 34 pacientes (17%), ambos antecedentes estaban presentes en 16 pacientes (8%). De pacientes con historia de FA, 34 pacientes (90%) recibían anticoagulación, 3 pacientes antiagregación con aspirina y uno doble antiagregación con aspirina y clopidogrel. La puntuación media de la población total de pacientes en los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc fue 2.2 ± 1.3 y 3.8 ± 1.6 respectivamente reflejando un riesgo trombótico considerable. Las

características basales de la *Población total* del estudio se resumen en la **Tabla**

7. Durante el seguimiento de 18 ± 12 meses, 9 pacientes (4.5%) fallecieron y 3 pacientes (1.5%) pasaron a FA permanente.

Características basales de la <i>Población total</i> del estudio	
Características basales	Población total (n=202)
Edad, años (DS)	76 \pm 9
Sexo, hombres (%)	107 (53%)
Hipertensión, n (%)	161 (80%)
Diabetes, n (%)	61 (30%)
Tabaco, no fumador (%)	121 (60%)
Cardiopatía estructural, n (%)	49 (24%)
Cardiopatía isquémica	33 (16%)
Prótesis valvular	4 (2%)
Disfunción sistólica (FE<50%)	10 (5%)
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	8 (4%)
Historia de Insuficiencia cardíaca, n (%)	11 (5%)
Historia de FA, n (%)	38 (19%)
Historia de ACV, n (%)	34 (17%)
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	51 (25%)
CHADS ₂ score	2.2 \pm 1.3
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.8 \pm 1.6
Tratamiento, n (%)	
IECAs/ARAI	132 (65%)
Betabloqueantes	46 (23%)
Estatinas	100 (50%)
Aspirina	84 (42%)
Clopidogrel	16 (8%)
Anticoagulación	40 (20%)
Antiarrítmicos	26 (13%)
Dispositivos, DDD/VDD (%)	186 (92%) / 16 (8%)
Bloqueo AV	84 (42%)
Disfunción sinusal	67 (33%)
Enfermedad del sistema conducción sintomática	51 (25%)

Tabla 7. Características basales de la *Población total* del estudio

5.1.2. Análisis en función de la presencia de EFRA

Durante un seguimiento medio de 18 ± 12 meses (rango 3 - 43 meses), 72 pacientes (36%) presentaron al menos un EFRA > 5 minutos. Se registraron EFRA en los tres primeros meses tras la inclusión en 40 pacientes (20%) y más allá de los tres primeros meses en 54 pacientes (27%). En 59 pacientes (29%) los EFRA duraron más de 1 hora, en 22 pacientes (11%) duraron más de 12h y en 16 pacientes (8%) duraron más de 24h.

La presencia de EFRA se relacionó significativamente con la historia previa de FA (32% vs 11%), una puntuación más alta en el esquema de puntuación CHA₂DS₂VASc (4.1 ± 1.6 vs 3.6 ± 1.6) y con la indicación de implante de marcapasos por disfunción sinusal. Igualmente mostró una llamativa relación al borde de la significación estadística con la historia previa de ACV y la historia de ingresos previos por Insuficiencia cardíaca. **Tabla 8.** El análisis univariado mostró un aumento del riesgo de presentar EFRA en aquellos pacientes con puntuaciones CHA₂DS₂VASc más altas (OR 1.20, IC 95% 1.00-1.43, p=0.049) y aquellos con historia previa de FA (OR 3.59, IC 95% 1.73-7.47, p=0.001). El análisis multivariado demostró que la historia previa de FA era un factor de riesgo independiente para la presencia de EFRA (OR 3.32, IC 95% 1.57-7.01, p=0.002).

Análisis de EFRA en la <i>Población total</i>			
	EFRA (n=72)	No EFRA (n=130)	p
Edad	77 ± 8	75 ± 10	0.285
Sexo, hombres (%)	35 (50%)	71 (55%)	0.529
Hipertensión, n (%)	60 (83%)	101 (78%)	0.334
Diabetes, n (%)	21 (29%)	40 (31%)	0.812
Tabaco, no fumador (%)	40 (56%)	81 (62%)	0.624
Cardiopatía estructural, n (%)	14 (19%)	35 (27%)	0.229
Cardiopatía isquémica	11 (15%)	22 (17%)	0.761
Prótesis valvular	0 (0%)	4 (3%)	0.059
Disfunción sistólica (FE<50%)	2 (3%)	8 (6%)	0.268
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	3 (4%)	5 (4%)	0.911
Historia de Insuficiencia cardíaca, n (%)	7 (10%)	4 (3%)	0.052
Historia de FA, n (%)	23 (32%)	15 (11%)	<0.001
Historia de ACV, n (%)	17 (24%)	17 (13%)	0.059
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	17 (24%)	34 (26%)	0.689
CHADS ₂ score	2.3 ± 1.4	2.1 ± 1.3	0.225
CHA ₂ DS ₂ VASc score	4.1 ± 1.6	3.6 ± 1.6	0.047
Dispositivos, DDD (%)	68 (94%)	118 (91%)	0.342
Bloqueo AV	23 (32%)	61 (47%)	
Disfunción sinusal	33 (46%)	34 (26%)	0.017
Enfermedad del sistema conducción sintomática	16 (22%)	35 (27%)	

Tabla 8. Análisis de EFRA en la *Población total* del estudio

5.1.3. Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC

De Febrero de 2012 a Octubre de 2015, doscientos dos pacientes se realizaron el TAC craneal siguiendo el protocolo del estudio. El análisis de los TAC desveló lesiones isquémicas silentes en 56 pacientes (28%) y enfermedad de pequeño vaso en 109 pacientes (54%). La presencia de lesiones isquémicas silentes en el TAC se relacionó significativamente con la edad, puntuaciones más altas de los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc, la presencia de HTA, la historia de ACV previo y la presencia de EFRA > 5 minutos. **Tabla 9.** También la presencia de lesiones isquémicas silentes fue significativamente más frecuente en pacientes que presentaban además enfermedad de pequeño vaso en el TAC craneal. El análisis univariado mostró un aumento del riesgo de lesiones isquémicas cerebrales silentes en estos pacientes de mayor edad (OR 1.07, IC 95% 1.03-1.12, p=0.001), con HTA (OR 2.62, IC 95% 1.03-6.64, p=0.041), con historia de ACV (OR 6.13, IC 95% 2.79-13.46, p<0.001), con puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más altas (OR 1.97, IC 95% 1.50-2.58, p<0.001 y OR 1.77, IC 95% 1.40-2.23, p<0.001, respectivamente), con enfermedad de pequeño vaso en el TAC craneal (OR 3.53, IC 95% 1.78-7.03, p<0.001) y con EFRA > 5 minutos (OR 2.57, IC 95% 1.36-4.84, p=0.003). La presencia de diabetes y la historia previa de FA se relacionaron con un aumento del número de lesiones isquémicas en el TAC sin alcanzar la significación estadística.

El análisis multivariado demostró que la historia previa de ACV (OR 4.27, IC 95% 1.80-10.13, p=0.001) y la presencia de EFRA > 5 minutos (OR 2.43, IC 95% 1.19-4.98, p=0.015) eran predictores independientes de la presencia de

lesiones isquémicas cerebrales silentes en este grupo de pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas al valorar la relación entre la presencia de lesiones isquémicas silentes y la duración de los EFRA (>1h, >12h, > 24h).

Riesgo de lesiones isquémicas silentes (LIS) en la <i>Población total</i>			
	LIS (n=56)	No LIS (n=146)	p
Edad	79 ± 6	74 ± 10	0.001
Sexo, hombres (%)	32 (57%)	75 (51%)	0.461
Hipertensión, n (%)	50 (89%)	111 (76%)	0.028
Diabetes, n (%)	22 (39%)	39 (27%)	0.086
Tabaco, no fumador (%)	31 (55%)	90 (62%)	0.127
Cardiopatía estructural, n (%)	16 (29%)	33 (23%)	0.381
Cardiopatía isquémica	12 (21%)	21 (14%)	0.236
Prótesis valvular	0 (0%)	4 (3%)	0.105
Disfunción sistólica (FE<50%)	5 (9%)	5 (3%)	0.126
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	3 (5%)	5 (3%)	0.540
Historia de Insuficiencia cardiaca, n (%)	3 (5%)	8 (5%)	0.973
Historia de FA, n (%)	15 (27%)	23 (16%)	0.080
Historia de ACV, n (%)	21 (37%)	13 (10%)	<0.001
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	17 (30%)	34 (23%)	0.306
CHADS ₂ score	2.9 ± 1.3	1.8 ± 1.2	<0.001
CHA ₂ DS ₂ VASc score	4.7 ± 1.3	3.4 ± 1.6	<0.001
Dispositivos, DDD (%)	53 (95%)	133 (91%)	0.386
Bloqueo AV	18 (32%)	66 (45%)	
Disfunción sinusal	20 (36%)	47 (32%)	0.193
Enfermedad del sistema conducción sintomática	18 (32%)	33 (23%)	
EFRA > 5 min, n (%)	29 (52%)	43 (29%)	0.003
Enfermedad de pequeño vaso en TAC, n (%)	42(75%)	67 (46%)	<0.001

Tabla 9. Riesgo de lesiones isquémicas cerebrales silentes en la *Población total* del estudio

5.2. PACIENTES SIN HISTORIA DE FA NI DE ACV

5.2.1. Descripción de la población sin historia de FA ni de ACV

Tras excluir a los pacientes sin historia de FA ni de ACV previo, de Febrero de 2012 a Octubre de 2015 se incluyeron 146 pacientes portadores de marcapasos bicamerales que además cumplieron los requisitos de adherencia para el análisis (asistencia a las visitas programadas para la valoración de EFRA con al menos 3 meses de seguimiento y la realización del TAC craneal para valoración de lesiones isquémicas silentes). Se incluyeron 76 hombres (52%) y 70 mujeres (48%) con una edad media a la inclusión de 74 ± 9 años (rango de 26 a 90 años). La gran mayoría de los pacientes (134 pacientes, 92%) eran portadores de marcapasos bicamerales DDD y tan solo 12 pacientes (8%) eran portadores de dispositivos VDD. La indicación más importante de implante de marcapasos seguía siendo el bloqueo AV (BAV de segundo grado tipo II, BAV 2:1 o BAV completo) en 73 pacientes (50%), seguido en esta ocasión de enfermedad del sistema de conducción sintomática (definida como síncope/presíncope y bloqueo de rama +/- hemibloqueo +/- BAV de primer grado) en 39 pacientes (27%) y disfunción sinusal en 34 pacientes (23%). En 114 pacientes (78%) no existía cardiopatía estructural significativa en el momento de inclusión. Por otro lado 32 pacientes (22%) presentaban cardiopatía, siendo la más importante la cardiopatía isquémica en 18 pacientes (12%), y 6 pacientes (4%) tenían historia de ingresos por insuficiencia cardiaca.

Las características basales de la *Población sin historia de FA ni de ACV* se resumen en la **Tabla 10**.

Características basales de la <i>Población sin historia de FA ni de ACV</i>	
Características basales	Población total (n=146)
Edad, años (DS)	74 ± 9
Sexo, hombres (%)	76 (52%)
Hipertensión, n (%)	109 (75%)
Diabetes, n (%)	41 (28%)
Tabaco, no fumador (%)	89 (61%)
Cardiopatía estructural, n (%)	32 (22%)
Cardiopatía isquémica	18 (12%)
Prótesis valvular	4 (3%)
Disfunción sistólica (FE<50%)	6 (4%)
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	6 (4%)
Historia de Insuficiencia cardiaca, n (%)	6 (4%)
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	27 (18%)
CHADS ₂ score	1.7 ± 0.9
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.2 ± 1.3
Tratamiento, n (%)	
IECAs/ARAI	93 (64%)
Betabloqueantes	27 (18%)
Estatinas	65 (44%)
Aspirina	60 (41%)
Clopidogrel	8 (5%)
Anticoagulación	5 (3%)
Antiarrítmicos	3 (2%)
Dispositivos, DDD/VDD (%)	134 (92%) / 12 (8%)
Bloqueo AV	73 (50%)
Disfunción sinusal	34 (23%)
Enfermedad del sistema conducción sintomática	39 (27%)

Tabla 10. Características basales de la *Población sin historia de FA ni de ACV*

Al excluir pacientes con historia de FA había un número significativamente menor de pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos y anticoagulación oral. Cinco pacientes (3%) recibían anticoagulación oral, dos pacientes por prótesis valvular cardíaca y tres por enfermedad tromboembólica venosa. La puntuación media de la población total de pacientes en los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc fue 1.7 ± 0.9 y 3.2 ± 1.3 respectivamente, puntuaciones más bajas que en la población total. Durante el seguimiento de 17 ± 12 meses, 6 pacientes (4.1%) fallecieron y 2 pacientes (1.4%) pasaron a FA permanente.

5.2.2. Análisis en función de la presencia de EFRA

Tras un seguimiento medio de 17 ± 12 meses (rango 3 - 42 meses), 41 pacientes (28%) presentaron al menos un EFRA > 5 minutos. Se registraron EFRA en los tres primeros meses tras la inclusión en 21 pacientes (14%) y más allá de los tres primeros meses en 29 pacientes (20%). En 32 pacientes (22%) los EFRA duraron más de 1 hora, en 12 pacientes (8%) duraron más de 12h y en 8 pacientes (5%) duraron más de 24h. La presencia de EFRA no se relacionó significativamente con ninguna de las variables más importantes analizadas como se resume en la **Tabla 11**.

Análisis de EFRA en la <i>Población sin historia de FA ni de ACV</i>			
	EFRA (n=41)	No EFRA (n=105)	p
Edad	75 ± 8	74 ± 10	0.511
Sexo, hombres (%)	20 (49%)	56 (53%)	0.621
Hipertensión, n (%)	33 (80%)	76 (72%)	0.303
Diabetes, n (%)	13 (32%)	28 (27%)	0.545
Tabaco, no fumador (%)	24 (58%)	65 (62%)	0.857
Cardiopatía estructural, n (%)	7 (17%)	55 (24%)	0.368
Cardiopatía isquémica	5 (12%)	13 (12%)	0.975
Prótesis valvular	0 (0%)	4 (4%)	0.102
Disfunción sistólica (FE<50%)	0 (0%)	6 (6%)	0.044
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	2 (5%)	4 (4%)	0.774
Historia de Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (5%)	4 (4%)	0.774
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	7 (17%)	20 (19%)	0.781
CHADS ₂ score	1.7 ± 1.0	1.6 ± 0.9	0.778
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.4 ± 1.3	3.1 ± 1.3	0.280
Dispositivos, DDD (%)	68 (94%)	118 (91%)	0.342
Bloqueo AV	19 (46%)	54 (51%)	
Disfunción sinusal	13 (32%)	21 (20%)	0.318
Enfermedad del sistema conducción sintomática	9 (22%)	30 (29%)	

Tabla 11. Análisis de EFRA en la *Población sin historia de FA ni de ACV*

5.2.3. Análisis en función de la presencia de lesiones isquémicas en el TAC

De Febrero de 2012 a Octubre de 2015, 146 pacientes sin historia de FA o de ACV se realizaron el TAC craneal protocolizado en el estudio. El análisis de los TAC realizados en estos pacientes desveló lesiones isquémicas silentes en 30 pacientes (20.5%) y enfermedad de pequeño vaso en 70 pacientes (48%). La presencia de lesiones isquémicas silentes en el TAC se relacionó significativamente de nuevo con la edad, puntuaciones más altas de los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc, la presencia de enfermedad de pequeño vaso en el TAC craneal y la presencia de EFRA > 5 minutos. **Tabla 12.** Igualmente mostró una relación al borde de la significación estadística con la presencia de HTA. No hubo diferencias estadísticamente significativas al valorar la relación entre la presencia de lesiones isquémicas silentes y la duración de los EFRA (>1h, >12h, > 24h).

El análisis univariado mostró un aumento del riesgo de lesiones isquémicas cerebrales silentes en estos pacientes de mayor edad (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.14, p=0.014), con puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más altas (OR 1.79, IC 95% 1.12-2.84, p=0.014 y OR 1.61, IC 95% 1.15-2.26, p=0.006, respectivamente), con enfermedad de pequeño vaso en el TAC craneal (OR 4.82, IC 95% 1.91-12.14, p=0.001) y con EFRA > 5 minutos (OR 3.46, IC 95% 1.49-8.01, p=0.004). El análisis multivariado demostró que la presencia de EFRA > 5 minutos (OR 3.98, IC 95% 1.58-10.02, p=0.003) era un predictor independiente de la presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes en este grupo de pacientes sin historia de FA ni de ACV.

Riesgo de lesiones isquémicas silentes (LIS) en la <i>Población sin historia de FA ni de ACV</i>			
	LIS (n=30)	No LIS (n=116)	p
Edad	78 ± 5	73 ± 10	0.013
Sexo, hombres (%)	18 (60%)	58 (50%)	0.327
Hipertensión, n (%)	26 (87%)	83 (72%)	0.074
Diabetes, n (%)	11 (37%)	30 (26%)	0.250
Tabaco, no fumador (%)	16 (53%)	73 (63%)	0.576
Cardiopatía estructural, n (%)	8 (27%)	24 (21%)	0.488
Cardiopatía isquémica	5 (17%)	13 (11%)	0.432
Prótesis valvular	0 (0%)	4 (3%)	0.172
Disfunción sistólica (FE<50%)	2 (7%)	4 (3%)	0.455
Hipertrofia ventricular izquierda (>13 mm)	2 (7%)	4 (3%)	0.455
Historia de Insuficiencia cardiaca, n (%)	1 (3%)	5 (4%)	0.806
Insuficiencia renal (FG<60 ml/min/L), n (%)	6 (20%)	21 (18%)	0.813
CHADS ₂ score	2.1 ± 0.8	1.6 ± 0.9	0.011
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.9 ± 0.9	3.1 ± 1.4	0.004
Dispositivos, DDD (%)	29 (97%)	105 (91%)	0.230
Bloqueo AV	12 (40%)	61 (53%)	
Disfunción sinusal	5 (17%)	29 (25%)	0.081
Enfermedad del sistema conducción sintomática	13 (43%)	26 (22%)	
EFRA > 5 min, n (%)	15 (50%)	26 (22%)	0.004
Enfermedad de pequeño vaso en TAC, n (%)	23 (77%)	47 (41%)	<0.001

Tabla 12. Riesgo de lesiones isquémicas cerebrales silentes en la *Población sin historia de FA ni de ACV*

5.3. ANALISIS SECUNDARIOS

Se realizaron dos análisis secundarios para valorar el posible efecto que pudiera causar el procedimiento del implante de MCP y el tipo de electrodo auricular implantado a la hora de generar la aparición de EFRA. Para ello se analizó un grupo de pacientes sin historia de FA y que además cumplían el criterio de adherencia al protocolo (asistencia a las visitas programadas para la valoración de EFRA con al menos 3 meses de seguimiento y la realización del TAC craneal para valoración de lesiones isquémicas silentes) con la particularidad de que al menos hubieran acudido necesariamente a la visita de los 3 meses tras la inclusión (para así comparar un periodo homogéneo de 3 meses de seguimiento en pacientes con implante antiguo con pacientes en los tres primeros meses tras el implante). Se analizó la presencia de EFRA a los 3 meses de seguimiento en función del tiempo desde el implante (implante reciente frente a implante antiguo) y en función del tipo de electrodo auricular implantado (fijación activa frente a fijación pasiva).

Se incluyeron en estos análisis 110 pacientes portadores de MCP bicamerales sin historia de FA y un seguimiento de tres meses tras la inclusión, 61 pacientes eran hombres (56%) y la edad media fue 75 ± 9 años. La indicación más importante de implante de marcapasos fue bloqueo AV (BAV de segundo grado tipo II, BAV 2:1 o BAV completo) en 56 pacientes (51%), seguido de disfunción sinusal en 27 pacientes (24.5%) y enfermedad del sistema de conducción sintomática (definida como síncope/presíncope y bloqueo de rama +/- hemibloqueo +/- BAV de primer grado) en otros 27 pacientes. Se incluyeron 88 pacientes (80%) tras el primoimplante y 22 pacientes (20%) tras más de 3 meses desde el implante. Se implantaron electrodos auriculares de fijación

pasiva en 55 pacientes (50%) y de fijación activa en otros 55 pacientes. **Figura 10.**

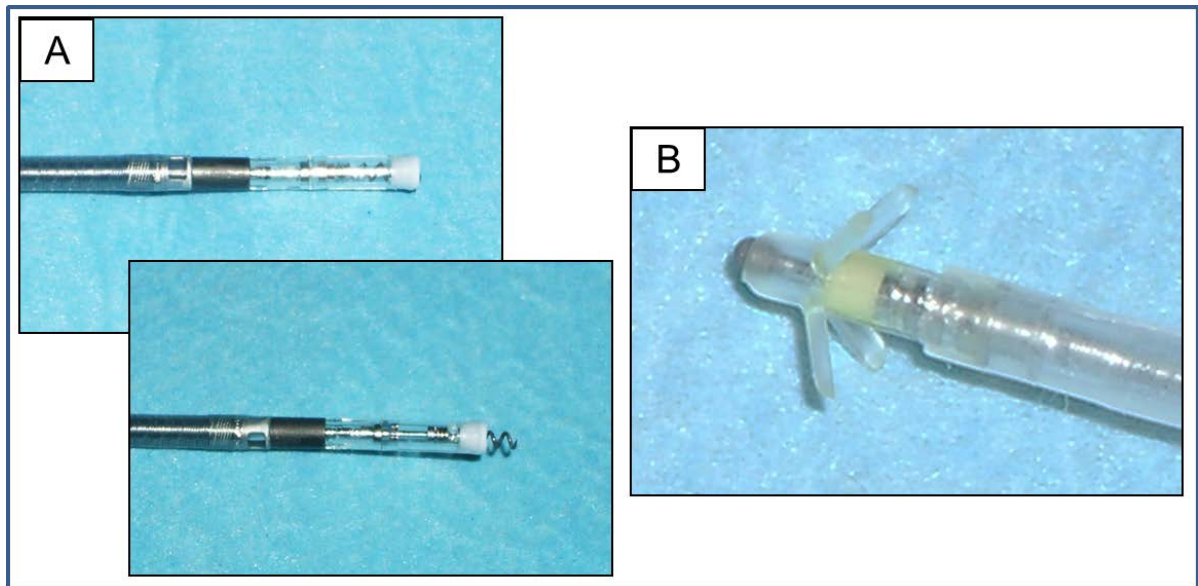


Figura 10. *Panel A:* electrodo de fijación activa, se puede observar como el modo de fijación de este electrodo a la pared del miocardio es a través de una espiral metálica que a modo de sacacorchos taladra y se fija en el miocardio subyacente. *Panel B:* electrodo de fijación pasiva, en este caso la fijación al miocardio se consigue a través de unos anclajes plásticos que a modo de arpón quedan enganchados en las trabéculas estabilizando la posición de una manera menos traumática

5.3.1. Relación de EFRA con tiempo desde el implante

El análisis de estos pacientes mostró la presencia de EFRA tras un seguimiento de tres meses tras la inclusión en 15 pacientes (17%) del grupo de pacientes incluidos al primoimplante y en 1 paciente (4.5%) del grupo de pacientes incluidos tras más de 3 meses desde el implante, $p=0.09$. Estas diferencias desaparecían en el seguimiento a largo plazo, pasados los 3 meses iniciales, detectándose EFRA en 29 pacientes (33%) y 7 pacientes (32%)

respectivamente, $p=0.91$. No hubo diferencias en la presencia de lesiones isquémicas cerebrales en relación con el tiempo de inclusión desde el implante.

Tabla 13.

Análisis de EFRA y lesiones isquémicas silentes en pacientes sin historia de FA ni de ACV en función del tiempo desde el implante y el electrodo auricular utilizado.						
	EFRA (n=40)			TAC		
	A los 3 primeros meses (n=16)	p	Seguimiento pasados 3 meses (n=36)	p	Lesiones isquémicas silentes (n=26)	p
Tiempo desde el implante						
Primoimplante (n=88)	15 (17%)	p = 0.09	29 (33%)	p = 0.91	22 (25%)	p = 0.491
Implante antiguo (>3m) (n=22)	1 (4.5%)		7 (32%)		4 (18%)	
Fijación electrodo auricular						
Fijación pasiva (n=55)	3 (5.5%)	p < 0.05	17 (31%)	p = 0.68	10 (18%)	p = 0.177
Fijación activa (n=55)	13 (24%)		19 (34%)		16 (29%)	

Tabla 13. Análisis de EFRA y lesiones isquémicas silentes en pacientes sin historia de FA ni de ACV en función del tiempo desde el implante y el electrodo auricular utilizado.

5.3.2. Relación de EFRA con tipo de electrodo auricular

Al analizar estos pacientes se demostró la presencia de EFRA tras un seguimiento de tres meses tras la inclusión en 13 pacientes (24%) del grupo con electrodos de fijación activa y en 3 pacientes (5.5%) del grupo de fijación pasiva, $p < 0.05$. Estas diferencias desaparecían en el seguimiento a largo plazo, pasados los 3 meses iniciales, detectándose EFRA en 19 pacientes (34%) y 17 pacientes (31%) respectivamente, $p = 0.68$. No hubo diferencias en la presencia de lesiones isquémicas cerebrales en relación con el tipo de electrodo auricular utilizado. **Tabla 13.**

6. DISCUSIÓN

La **FA** es la arritmia cardíaca más prevalente y responsable de una gran morbi-mortalidad con complicaciones que conllevan un alto coste sanitario. ¹ La mejora en la capacidad de diagnóstico de esta arritmia y el envejecimiento de la población con algún tipo de cardiopatía ha llevado a alcanzar una prevalencia en torno al 1-2% en la población general. ² Mientras que la prevalencia de la FA se estima por debajo del 1% en menores de 60 años, sube de manera muy significativa a partir de esa edad alcanzando prevalencias superiores al 10% en mayores de 80 años. ³ Sin embargo un alto porcentaje de pacientes con FA no presentan ninguna sintomatología, algunos de estos pacientes son diagnosticados accidentalmente por otro tipo de consulta médica y se estima que hasta en un 10% de los casos la FA no está diagnosticada. ⁴ Desafortunadamente en estos casos el primer síntoma de una FA silente puede ser un ACV. Por tanto, son necesarias mejoras en la prevención y técnicas de diagnóstico precoz para identificar aquellos sujetos con crisis de FA incluso en ausencia de síntomas.

Por otro lado, el envejecimiento de la población con alta prevalencia de factores de riesgo y/o patología cardiovascular son las principales razones del aumento en el uso de **dispositivos de estimulación cardíaca**. ^{32, 33} En nuestro medio, el Registro Español de Marcapasos refleja también ese incremento en el número de implantes. ³⁴ Estos datos reflejan un hecho relevante, los pacientes de edad avanzada son el principal grupo de pacientes receptores de los dispositivos de estimulación cardíaca y es también el grupo donde

encontramos, como mencionamos anteriormente, la mayor prevalencia de FA que en muchos casos es asintomática.

Los dispositivos actuales de estimulación cardíaca disponen de sistemas de monitorización mejorados que permiten la correcta detección de **EFRA** y su confirmación de como episodios de FA mediante el uso de EGM intracavitarios.

⁴⁰ Múltiples estudios han demostrado la alta prevalencia de EFRA compatibles con FA en los pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca. Además varios estudios han evaluado el significado pronóstico de la presencia de estos EFRA. Todos estos estudios ponen en relieve las diferentes incidencias de EFRA y de eventos en función de los diferentes perfiles de riesgo de las poblaciones evaluadas, la historia previa de FA, la duración del seguimiento y la definición que hace cada estudio de los EFRA. Sin embargo, todos los estudios coinciden en destacar la relación de estos EFRA con el desarrollo de eventos tromboembólicos.^{50, 51, 52, 53} No existe una definición de consenso establecida sobre la duración de los episodios para considerarlos de riesgo. Probablemente el riesgo de eventos tromboembólicos no es meramente función de la duración de la FA o EFRA únicamente, sino que debe evaluarse en su conjunto con el perfil de riesgo del paciente en concreto (esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc). Pero además, un punto de gran controversia es la relación temporal entre los EFRA y los eventos tromboembólicos. Tanto en el estudio TRENDS como en el estudio ASSERT no se encontró una relación temporal entre los EFRA y los ACV.^{55, 56} Estos datos sugieren que el mecanismo de estos eventos embólicos en pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca no parece deberse, al menos exclusivamente, al papel embolígeno de la FA y que otros factores distintos

puedan ser responsables en una buena parte de casos, actuando quizá estos EFRA como marcadores de riesgo. De hecho un estudio reciente ha relacionado la presencia de estos episodios en pacientes portadores de marcapasos con un aumento de la mortalidad a largo plazo.⁵⁷

En este sentido, el presente estudio pretende explorar un aspecto diferente de esta entidad. El desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen, especialmente el TAC inicialmente y luego la RM, han demostrado la presencia de lesiones isquémicas cerebrales en pacientes que nunca han presentado la sintomatología propia de un ACV.⁸⁵ Siendo la FA una entidad claramente embolígena, los ACV relacionados con esta arritmia suelen ser infartos corticales sintomáticos y asociados a un peor pronóstico. Sin embargo, la FA se ha asociado también con la presencia de infartos cerebrales silentes.⁹² Estudios con resonancia magnética han mostrado que hasta el 40% de los pacientes con FA han tenido uno o más ACV silentes clínicamente.⁹³ El presente estudio pretende valorar el riesgo que confiere la presencia de EFRA no sólo sobre el desarrollo de eventos clínicos sintomáticos como ya han evaluado otros estudios sino también sobre la presencia de lesiones isquémicas cerebrales clínicamente silentes detectadas en el TAC, que en sí pueden representar un riesgo cardiovascular aumentado para estos pacientes. Los estudios que han demostrado el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares relacionados con la presencia de EFRA lo han hecho en base al desarrollo de ACV o embolia sistémica que han cursado clínicamente. Este riesgo cardioembólico puede estar infraestimado al no considerar la posibilidad de fenómenos cardioembólicos de curso silente por no afectar a estructuras clínicamente relevantes. Por tanto, nuestro estudio pretende complementar la

información aportada por los grandes estudios valorando la posible relación de estos EFRA con la presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes.

De los 329 pacientes portadores de marcapasos bicamerales incluidos en nuestro estudio, 202 pacientes (61%) mostraron adherencia al protocolo (definida como la asistencia a las visitas programadas para la valoración de EFRA con al menos 3 meses de seguimiento y la realización del TAC craneal para valoración de lesiones isquémicas silentes) y fueron incluidos en el análisis como *Población total del estudio*. En este grupo los EFRA compatibles con FA silente fueron muy frecuentes (36% de los pacientes) y se mostraron claramente más frecuentes en pacientes ya diagnosticados de FA (32% vs 11%) corroborando así los hallazgos de estudios previos que muestran la alta incidencia de recurrencias silentes en pacientes con FA paroxística o persistente. Igualmente es destacable la mayor incidencia de estos EFRA en pacientes con puntuaciones CHA₂DS₂VASc más altas (4.1 ± 1.6 vs 3.6 ± 1.6) y por tanto con mayor riesgo trombótico, lo cual puede generar importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. Otro dato reseñable es la relación de estos episodios con la indicación del implante de marcapasos por disfunción sinusal, entidad cuya relación con la FA es estrecha, frecuentemente en forma de síndrome bradicardia-taquicardia. La presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes fue altamente prevalente en esta población demostrándose en los TAC de 56 pacientes (28%). Se trata de una población envejecida (76 ± 9 años), con alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (destacando la presencia de HTA) y una alta puntuación CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc (2.2 ± 1.3 y 3.8 ± 1.6 respectivamente) lo que ya de por sí les confiere un alto riesgo de eventos cardiovasculares. No sorprende por tanto la relación de dichas

variables con un aumento del riesgo de lesiones isquémicas silentes en el TAC. Igualmente es clara y razonable la relación de la presencia de dichas lesiones con la presencia de enfermedad de pequeño vaso demostrada por el TAC o con la historia previa de ACV. Sin embargo, es un hallazgo especialmente relevante la fuerte relación de la presencia de EFRA > 5 minutos con un aumento del riesgo de las lesiones isquémicas silentes cerebrales que, como demuestra el análisis multivariante, es en sí un factor de riesgo independiente. Así pues, en este grupo de pacientes portadores de marcapasos bicamerales, los EFRA > 5 minutos son altamente prevalentes (36% de la población en un seguimiento de 18 ± 12 meses), especialmente en aquellos pacientes con historia de FA previa, y la presencia de estos episodios confiere a los pacientes un riesgo aumentado de presentar lesiones isquémicas silentes cerebrales detectadas en el TAC.

En el segundo análisis realizado se excluyeron de la *Población total* cincuenta y seis pacientes (28%), 34 pacientes con historia de ACV y 36 pacientes con historia de FA. El grupo resultante para análisis constaba de 146 pacientes (72%) que constituían la *Población sin historia de FA ni de ACV*. Al analizar este grupo observamos que, comparando con la *Población total* y en un periodo de seguimiento similar (18 ± 12 vs 17 ± 12 meses), la presencia de EFRA > 5 minutos aunque menos frecuente seguía siendo muy significativa (36% vs 28%). Es decir, en esta población de pacientes portadores de marcapasos bicamerales y sin ningún antecedente de FA, hasta un 28% de los pacientes presentaron EFRA compatibles con FA silente. Este hallazgo corrobora igualmente los datos publicados en la literatura. En este grupo de pacientes, ninguna de las variables analizadas se relacionó con una significativa mayor incidencia de EFRA. Cabe destacar que, al igual que en el

análisis de la *Población total*, los EFRA > 5 minutos fueron más frecuentes en pacientes que recibieron marcapasos por disfunción sinusal como indicación de implante. La presencia de lesiones isquémicas cerebrales silentes fue de nuevo altamente prevalente en esta población sin historia de FA ni de ACV. Se demostraron lesiones isquémicas silentes en los TAC de 30 pacientes, un menor porcentaje pero aún significativo respecto al grupo *Población total* (20% vs 28%). Este dato resulta razonable dado que se trata de una población de un mucho menor riesgo, no sólo por tratarse de una población sin antecedentes de FA ni ACV, sino que además esto se refleja en una puntuación CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más baja (1.7 ± 0.9 y 3.2 ± 1.3 vs 2.2 ± 1.3 y 3.8 ± 1.6 respectivamente). Sin embargo, se reproduce de una manera congruente los resultados del análisis previo mostrando en esta población de pacientes sin historia de FA ni de ACV de nuevo un riesgo aumentado de presentar lesiones isquémicas silentes cerebrales en los pacientes de mayor edad, aquellos con puntuaciones de esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc más altas, aquellos con presencia de enfermedad de pequeño vaso en el TAC y, de una manera relevante, en aquellos pacientes con EFRA > 5 minutos. Este hallazgo es especialmente relevante como muestra el análisis multivariado. La presencia de EFRA > 5 minutos se relaciona de una manera consistente e independiente con un aumento del riesgo de las lesiones isquémicas silentes cerebrales. Así pues, en este grupo de pacientes portadores de marcapasos bicamerales sin ningún antecedente neurológico (expresado por la presencia de historia previa de ACV) ni ningún antecedente de taquiarritmias auriculares embolígenas, los EFRA > 5 minutos son altamente prevalentes (28% de la población en un seguimiento de 17 ± 12 meses) y la presencia de estos episodios confiere a los

pacientes un riesgo aumentado de presentar lesiones isquémicas silentes cerebrales detectadas en el TAC craneal.

En el análisis secundario de subgrupos se analizó la presencia de EFRA a los 3 meses de seguimiento en función del tiempo desde el implante (implante reciente frente a implante antiguo) y en función del tipo de electrodo auricular implantado (fijación activa frente a fijación pasiva). Se pretendía valorar el posible efecto que pudiera causar el procedimiento del implante de MCP en sí (efecto traumático/irritativo y/o arritmogénico sobre el miocardio auricular) y el tipo de electrodo auricular implantado (papel más o menos irritativo/arritmogénico del electrodo de fijación activa frente a la fijación pasiva) a la hora de generar la aparición de EFRA. Para ello se analizó un grupo de pacientes sin historia de FA (que pudiera influir, como hemos visto, sobre la aparición de EFRA), que hubieran sido seguidos durante un periodo homogéneo de 3 meses desde el implante en los pacientes con implante reciente previo a la inclusión o de 3 meses tras la inclusión en pacientes con implante antiguo (así se pretendía comparar periodos homogéneos en duración e incluir los primeros meses tras el implante donde teóricamente el efecto irritativo/arritmogénico del procedimiento podría ser mayor). El resultado de estos análisis demostró por una parte una tendencia al borde de la significación estadística para un aumento de la presencia de EFRA en el periodo precoz tras el implante de un marcapasos (17% vs 4.5%, $p=0.09$). Por otro lado demostró un aumento significativo de la presencia de EFRA con el uso de electrodos de fijación activa respecto a la fijación pasiva (24% vs 5.5%, $p<0.05$) en este grupo de pacientes donde el 80% de los pacientes eran primoimplantes. Estas diferencias se diluían e el seguimiento a largo plazo lo que sugiere un efecto agudo del implante sobre la presencia de EFRA los primeros meses de

seguimiento. La colocación del electrodo auricular no deja de ser un acto traumático sobre la pared del miocardio auricular que no solo entra en contacto físico con el propio electrodo que ejerce un efecto mecánico sobre la pared sino que además puede empezar a recibir estimulación eléctrica en un punto ectópico auricular distante del nodo sinusal. Si además el método de fijación no es el apoyo más o menor firme que pueda proporcionar los anclajes plásticos de la fijación pasiva sino la perforación del miocardio auricular por la espiral metálica de la fijación activa, es fácil entender un cierto efecto irritativo y quizá arritmogénico sobre ese substrato auricular. Así pues, estos datos sugieren que es posible que muchos de los EFRA que se puedan detectar en los primeros meses tras el implante, especialmente cuando se usan electrodos de fijación activa, puedan deberse a un efecto irritativo resultado del propio implante más que a la documentación de estos episodios de una manera espontánea. Otro dato que puede respaldar esta hipótesis es el hecho de que a pesar de existir una mayor incidencia de EFRA en estos pacientes no se relaciona, a diferencia del resto de poblaciones que hemos analizado en este estudio, con un riesgo aumentado de lesiones isquémicas silentes en el TAC cerebral. En resumen, debemos ser cautos al interpretar la presencia de EFRA y el perfil de riesgo que confiere a estos pacientes en el periodo precoz tras el implante de un marcapasos, especialmente al usar electrodos auriculares de fijación activa.

La FA silente tiene el mismo impacto pronóstico que la FA sintomática, *la FA es FA independientemente de los síntomas*. Los EFRA representan una clase de FA silente donde no encontramos recomendaciones para su manejo a pesar de que confieren un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares clínicos, ACV y embolia sistémica, pero también silentes, lesiones isquémicas cerebrales silentes, como demuestra nuestro trabajo. La últimas Guía de la Sociedad

Europea de Cardiología para el manejo de la FA publicadas en 2010 y actualizadas en 2012 reconocen el papel de los dispositivos en la detección de EFRA pero no proporcionan una recomendación en relación a su uso para el diagnóstico de FA ni para el manejo de los pacientes que presentan estos episodios.^{1, 21} Las últimas Guías americanas para el manejo de los pacientes con FA elaboradas en conjunto por la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y la Heart Rhythm Society (HRS) publicadas en 2014 dedican un apartado extenso a estos EFRA compatibles con FA silente, la capacidad de detección de estos episodios por los dispositivos de estimulación cardíaca, y al análisis de los distintos estudios que han demostrado un aumento de riesgo en estos pacientes. Sin embargo, de nuevo no emiten unas recomendaciones terapéuticas ni de manejo para estos pacientes.⁶⁰ Hasta la fecha no existen estudios que hayan valorado el papel de una intervención terapéutica (fundamentalmente el uso de tratamiento antitrombótico) sobre estos episodios en beneficio de estos pacientes. Por tanto, hasta la fecha no sabemos bien qué hacer con estos pacientes que presentan episodios compatibles con FA silente detectada en sus dispositivos y que según los estudios les confieren un riesgo mayor de eventos embólicos. Es por ello que muchos profesionales han optado por realizar intervenciones terapéuticas, en concreto iniciar tratamiento anticoagulante para la prevención de eventos, sin que hoy por hoy dispongamos de evidencias sólidas que confirmen el beneficio de estos tratamientos frente a los riesgos que igualmente conllevan. Son necesarios más estudios que valoren realmente cuál es el papel de la anticoagulación en estos pacientes. En este sentido, los resultados del estudio ARTESiA determinarán si el tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes (apixaban) comparado con aspirina reducirá el riesgo de ictus

isquémico y embolia sistémica en pacientes con CHADSVASC ≥ 4 con marcapasos y desfibriladores (+/- TRC) o Holter subcutáneo que presentan EFRA ≥ 6 minutos y < 24 h compatibles con FA silente.⁶⁴ Hasta que dispongamos de estos resultados la pregunta sigue sin resolver. Mientras tanto, estudios como el que presentamos pueden ayudar a entender mejor estos EFRA y ayudar a definir mejor el potencial riesgo que su presencia conlleva. Igualmente este y otros estudios pueden servir para identificar aquellos pacientes que puedan ser susceptibles de un seguimiento más estrecho, ya sea por la mera presencia de EFRA o por la presencia de EFRA de determinada duración /frecuencia o porque además el paciente presente un riesgo cardiovascular aumentado por su puntuación en los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc. Todos estos trabajos generaran la evidencia suficiente para finalmente conseguir unas recomendaciones muy necesarias y respaldadas por las principales sociedades cardiológicas en cuanto al manejo de estos EFRA y de estos pacientes.

7. LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene las limitaciones propias de un estudio observacional unicéntrico. Por otro lado, el estudio incluye a una población muy representativa y altamente reproducible de pacientes portadores de marcapasos de la *vida real* donde se ha realizado un análisis exhaustivo de los datos diagnósticos que proporcionan los dispositivos sin interferir en la programación de los mismos y a los que se ha realizado un TAC craneal para la valoración de lesiones isquémicas cerebrales de una manera ciega por el servicio de Neuroradiología de nuestro centro. Debido a la relativamente pequeña población analizada en un solo centro, nuestros datos deberán ser corroborados en futuros estudios multicéntricos.

Solamente se incluyeron dispositivos del fabricante St. Jude Medical por ser el principal proveedor de dispositivos en nuestro centro y para homogenizar los parámetros diagnósticos, criterios y algoritmos de detección (estos parámetros pueden variar en los distintos dispositivos de los distintos fabricantes). Por otro lado, dados los sencillos criterios establecidos para el diagnóstico de EFRA nuestros resultados son extrapolables a la gran mayoría de dispositivos de estimulación cardíaca que usan unos criterios de detección similares.

La sensibilidad en la detección de lesiones isquémicas cerebrales es mejor para la resonancia que para el TAC, particularmente para lesiones pequeñas localizadas en los ganglios basales. Por lo tanto, los estudios que utilizan el TAC para detectar lesiones isquémicas silentes describirán menor porcentaje de lesiones que aquellos estudios que usen técnicas más sensibles para lesiones pequeñas como la resonancia. Así pues nuestros datos pueden

representar una infraestimación del riesgo de lesiones isquémicas silentes atribuidas a la presencia de EFRA en los pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca al detectar quizá un menor número de lesiones con el uso del TAC respecto a las que se podrían haber detectado usando resonancia. Sin embargo este aspecto confiere a nuestros resultados una mayor relevancia clínica.

Otro aspecto que debemos mencionar en nuestro estudio es la incapacidad para determinar la posible relación temporal de los EFRA y las lesiones isquémicas cerebrales silentes. Como mencionábamos previamente, dos de los principales estudios que valoraron la relación de los EFRA con el desarrollo de ACV (estudios TRENDS y ASSERT) analizaron la relación temporal entre los EFRA detectados y el momento del evento clínico demostrando una ausencia de relación temporal entre ambos. Ese hecho ha llevado a considerar los EFRA más como un marcador de riesgo de eventos que como la causa de los mismos, al menos para una gran proporción de ellos. En nuestro caso, dado que las lesiones isquémicas cerebrales fueron clínicamente silentes no podemos establecer una relación entre la presencia de las mismas y los EFRA detectados. En la mayoría de casos el TAC se programó en la inclusión y se realizó antes de la documentación de EFRA en los pacientes en seguimiento, lo que no quiere decir que los pacientes no presentaran estos episodios antes del inicio del estudio y de la realización del TAC. Por tanto podemos establecer la relación entre la presencia de EFRA y lesiones isquémicas cerebrales silentes pero sin determinar la relación temporal y causalidad. Es muy probable que en este caso también los EFRA sean de nuevo un marcador de riesgo más que la causa de la presencia de estas lesiones isquémicas cerebrales silentes.

8. CONCLUSIONES

1. Los dispositivos de estimulación cardíaca bicamerales permiten detectar de una manera fiable EFRA compatibles con FA silente.
2. Estos EFRA son altamente prevalentes en los pacientes portadores de estos dispositivos, especialmente en aquellos pacientes con historia de FA documentada, pero también de una manera muy significativa en aquellos pacientes sin historia previa de taquiarritmias auriculares.
3. Múltiples estudios han demostrado la relación de la presencia de EFRA > 5 minutos con un riesgo aumentado de ACV.
4. Nuestro estudio demuestra además la relación de estos EFRA con un riesgo aumentado de presentar lesiones isquémicas cerebrales silentes detectadas por TAC. Por tanto, el riesgo embólico atribuidos a estos episodios puede estar infraestimado si consideramos únicamente eventos clínicos.
5. La *Teoría del pato* dice que *si es blanco y con plumas, nada como un pato, anda como un pato y hace cua-cua, podrá ser otra cosa, pero lo más probable es que sea un pato*. Así pues podríamos pensar que estos EFRA son lo que parecen, FA, y debemos tratarlos como tal. Sin embargo esta teoría no parece del todo aplicable a los EFRA. Ningún estudio ha conseguido demostrar una relación de causalidad basada en una congruencia temporal entre estos EFRA y eventos cardiovasculares. Quizá estos EFRA sean marcadores de un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos más que la causa última de los mismos, al menos para una importante proporción de pacientes.

6. Los EFRA representan, por tanto, un tipo de FA silente de controvertido manejo. Se trata de un escenario donde carecemos de recomendaciones de las sociedades científicas para su seguimiento clínico y terapéutico, a pesar del riesgo aumentado de eventos cardiovasculares presente en estos pacientes. Son necesarios más estudios, ya en desarrollo, para conocer cuál podría ser la mejor alternativa terapéutica para estos pacientes.

7. Hasta que en un futuro próximo se comuniquen los resultados de estos estudios, debemos basar nuestra actuación individualizando a las características propias de cada paciente: su riesgo de eventos tromboembólicos basados en la puntuación en los esquemas CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc, y la duración/frecuencia de estos EFRA.

9. REFERENCIAS

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31:2369-429.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001; 285:2370-5.
3. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006; 27:949-53.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2014; 67:259-69.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22:983-8.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. Am J Med 1995; 98:476-84.
7. Wyse DG, Slee A, Epstein AE, Gersh BJ, Rocco T Jr, Vidaillet H, Volgman A, Weiss R, Shemanski L, Greene HL; AFFIRM Investigators. Alternative endpoints for mortality in studies of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study experience. Heart Rhythm. 2004; 1:531-7.

-
8. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:369-382.
 9. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825–33.
 10. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834–40.
 11. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Shledon R, Talajic M. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17(Suppl C):48-51.
 12. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254:3449-53.
 13. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995; 92:1954–68.
 14. Hinton RC, Kistler JP, Fallon JT, Friedlich AL, Fisher CM. Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. *Am J Cardiol*. 1977; 40:509-13.
 15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998; 98:946-52.
 16. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med*. 2007; 39:371-91.

-
17. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996; 27:1760-4.
 18. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154:1449-57.
 19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-70.
 20. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–272
 21. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-47.
 22. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:851-855.
 23. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation of less than 48 hours' duration. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-620.
 24. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:S429-S456.
 25. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation

and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 1995; 25:452-9.

26. Kleemann T, Becker T, Strauss M, Schneider S, Seidl K. Prevalence of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with short-term atrial fibrillation < 48 hours undergoing cardioversion: value of transesophageal echocardiography to guide cardioversion. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22:1403-8.

27. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol. 2000; 35:183–187.

28. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP Jr, Go AS, Halperin JL, Kerr CR, Lévy S, Malenka DJ, Mittal S, Pelosi F Jr, Rosenberg Y, Stryer D, Wyse DG, Radford MJ, Goff DC Jr, Grover FL, Heidenreich PA, Malenka DJ, Peterson ED, Redberg RF; ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical data standards. Circulation. 2004; 109:3223–3243.

29. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol. 2007; 50:2156 –2161.

30. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Díaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. Eur Heart J. 2015; 36:281-7.

31. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in

patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015; 36:288-96.

32. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, Hayes DL, Howlett JG, Kautzner J, Love CJ, Morgan JM, Priori SG, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Vardas PE; Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Failure Association of ESC (HFA); Heart Failure Society of America (HFSA). HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). Endorsed by the Heart Rhythm Society, the European Heart Rhythm Association (a registered branch of the ESC), the American College of Cardiology, the American Heart Association. *Europace*. 2008; 10:707-25.

33. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013; 15:1070-1118.

34. Coma Samartín R, Cano Pérez Ó, Pombo Jiménez M. Spanish Pacemaker Registry. Eleventh official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2013). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014; 67:1024-38.

35. Sancho-Tello MJ, Martínez Martínez JG, Goicolea de Oro A. Funciones programables de seguridad y optimización hemodinámica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007; 7(G):40-53.

-
36. de Juan Montiel J, Olagüe de Ros J, Morell Cabedo S, García Bolao I. Seguimiento del paciente con marcapasos. Disfunciones del sistema de estimulación. Efectos de indicación o programación incorrecta: síndrome de marcapasos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007; 7(G):126-144.
 37. Nowak B. Pacemaker stored electrograms: teaching us what is really going on in our patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:838-849.
 38. Seidl K, Meisel E, VanAgt E, Ottenhoff F, Hess M, Hauer B, Zahn R, Senges J. Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:694–700.
 39. Auricchio A, Hartung W, Geller C, Klein H. Clinical relevance of stored electrograms for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) troubleshooting and understanding of mechanisms for ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1996; 78:33–41.
 40. Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24:424–429.
 41. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13:542–547.
 42. Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21:250–255.
 43. Israel CW, Grönfeld G, Ehrlich JR, Lip YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:47-52.
 44. Cheung JW, Keating RJ, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Shah BK, Lerman BB, Mittal S. Newly detected atrial fibrillation following dual chamber pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17:1323-8.
 45. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA; for the Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in
-

pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30:404-11.

46. Plummer CJ, Henderson S, Gardener L, McComb JM. The use of permanent pacemakers in the detection of cardiac arrhythmias. *Europace.* 2001; 3:229-32.

47. Purerfellner H, Gillis AM, Holbrook R, Hettrick DA. Accuracy of atrial tachyarrhythmia detection in implantable devices with arrhythmia therapies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27:983-92.

48. Plummer CJ, McComb JM; STOP AF trial. Detection of atrial fibrillation by permanent pacemakers: observations from the STOP AF trial. *Card Electrophysiol Rev.* 2003; 7:333-40.

49. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganijan L, Divakaramenon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm.* 2012; 9:1241-6.

50. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, Cook J, Paraschos A, Love J, Radoslovich G, Lee KL, Lamas GA, MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614 –1619.

51. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, Ricci R, Favale S, Zolezzi F, Di Belardino N, Molon G, Drago F, Villani GQ, Mazzini E, Vimercati M, Grammatico A; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913-1120.

52. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, Qi D, Ziegler PD. The Relationship Between Daily Atrial

Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk The TRENDS Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009; 2:474-480.

53. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-129.

54. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014; 11:2214-21.

55. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, Ziegler PD; TRENDS Investigators. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm.* 2011; 8:1416-23.

56. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation.* 2014; 129:2094-9.

57. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm.* 2014; 11:2214-21.

58. Fauchier L, Briand F, Soto F, Quennelle F, Levy J, Darmon J, Lellouche D, Lavergne T, Poret P, Pelade C, Babuty D. Management of atrial tachyarrhythmias: Benefit of pacemaker diagnostics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:233-238.

59. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farré J. Atrial high rate episodes in patients with dual-chamber cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014; 37:1080-6.

-
60. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130:2071-104.
61. Cabrera S, Mercé J, de Castro R, Aguirre C, Carmona A, Pinedo M, Salmerón M, Bardají A. Pacemaker clinic: an opportunity to detect silent atrial fibrillation and improve antithrombotic treatment. *Europace* 2011; 13:1574-1579.
62. Boriani G, Santini M, Lunati M, Gasparini M, Proclemer A, Landolina M, Padeletti L, Botto GL, Capucci A, Bianchi S, Biffi M, Ricci RP, Vimercati M, Grammatico A, Lip GY; Italian ClinicalService Project. Improving thromboprophylaxis using atrial fibrillation diagnostic capabilities in implantable cardioverter-defibrillators: the multicentre Italian ANGELS of AF Project. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5:182-8.
63. Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, Ip J, Holcomb R, Akar JG, Halperin JL; IMPACT Investigators. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J*. 2015; 36:1660-8.
64. Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in patients with Device-Detected Sub-Clinical Atrial fibrillation (ARTESiA). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01938248. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248?term=Artesia&rank=1>.
65. DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2014; 11:719-24.
66. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM, Ellenbogen KA, Halperin JL. Device-detected atrial fibrillation: what to do with asymptomatic patients? *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:281-94.
-

-
67. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2007; 357:572-9.
68. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends Neurosci 1999; 22:391-7.
69. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: the American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. Stroke 2009; 40:2276-93.
70. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. Lancet 2007; 369:293-8.
71. Muir KW, Buchan A, von Kummer R, Rother J, Baron JC. Imaging of acute stroke. Lancet Neurol 2006; 5:755-68.
72. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007; 6:611-9.
73. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747-57.
74. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. Lancet Neurol 2003; 2:43-53.
-

-
75. Davis SM, Donnan GA. Clinical practice. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2012; 366:1914-22.
76. Goldstein LB, Jones MR, Matchar DB, Edwards LJ, Hoff J, Chilukuri V, Armstrong SB, Horner RD. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. Stroke 2001; 32:1091-8.
77. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Stroke. Diagnosis and therapeutic management of cerebrovascular disease. Rev Esp Cardiol. 2007; 60:753-69.
78. Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. Stroke 1995; 26:1527-1530.
79. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014; 129:e28–292.
80. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. Neurology 1997; 48:891–5.
81. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet 2009; 373:155–66.
82. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. Circulation 2011; 124:2264–74.
83. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, Koton S, Grossman E, Tanne D. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival
-

(from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). Am J Cardiol 2010; 105:411–6.

84. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, Guyatt G, Gould L, D'Uva C, Kapral M, Silver F, for the Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. Lancet Neurol 2006; 5:749–54.

85. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology 1965; 15: 774–84.

86. Bots ML, Looman SJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Hoes AW, Grobbee DE. Prevalence of stroke in the general population: the Rotterdam Study. Stroke 1996; 27:1499–501.

87. Davis PH, Clarke WR, Bendixen BH, Adams HP Jr, Woolson RF, Culebras A. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. Neurology 1996; 46:942–8.

88. Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. Intern Med 2002; 41:103–8.

89. Matsui T, Nemoto M, Maruyama M, Yuzuriha T, Yao H, Tanji H, Ootsuki M, Tomita N, Matsushita S, Higuchi S, Yoshida Y, Seki T, Iwasaki K, Furukawa K, Arai H. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. Neurodegener Dis. 2005; 2:299-304

90. Yamshita H, Fujikawa T, Yanai I, Morinobu S, Yamawaki S. Cognitive dysfunction in recovered depressive patients with silent cerebral infarction. Neuropsychobiology 2002; 45:12–18.

91. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and clinical implications as a risk factor. Curr Opin Neurol 2001; 14:77–82.

92. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML, Bridgers SL. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke

Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995; 92:2178-82.

93. Feinberg WN, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Asymptomatic cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1988; 19:955-957.

94. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316-321.

95. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13:429-38.

96. Gu X, He Y, Li Z, Kontos MC, Paulsen WH, Arrowood JA, Nixon JV. Comparison of frequencies of patent foramen ovale and thoracic aortic atherosclerosis in patients with cryptogenic ischemic stroke undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2011; 108:1815-9.

97. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160-236.

98. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45:520-6.

99. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S,

Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370:2467-77.

100. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-86.

ANEXO 1. Hoja de Información del estudio para paciente

EFICACIA EN EL DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE EPISODIOS DE FRECUENCIA RÁPIDA AURICULAR EN PACIENTES PORTADORES DE DISPOSITIVOS DE ESTIMULACIÓN CARDIACA BICAMERALES.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Juan Benezet-Mazuecos

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz – Capió,
Madrid.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Lea atentamente esta Hoja de Información al Paciente y de Consentimiento y tómese su tiempo para decidir, consulte a personas de su confianza, pregunte todo lo que desee antes de decidir si va a participar o no. Su participación en este estudio es totalmente voluntaria.

ANTECEDENTES

Se le ha pedido que participe en un estudio sobre la Fibrilación Auricular (FA).

La fibrilación Auricular es un trastorno del ritmo cardiaco asociado con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular agudo, ataque al corazón y muerte. Estos sucesos pueden ocurrir porque en FA aumenta el riesgo de formación de coágulos en las cámaras superiores del corazón y pueden

desplazarse a otros órganos, como el cerebro. Además, las causas de FA, como son la edad y la presión sanguínea alta, son también factores de riesgo para el desarrollo de accidente cerebrovascular agudo y ataques al corazón. Una de las limitaciones actuales para la prevención del accidente cerebrovascular agudo es que la FA puede tener lugar y pasar desapercibida.

Usted tiene implantado un dispositivo electrónico que permite la estimulación cardíaca. Este dispositivo es capaz de monitorizar sus latidos cardiacos y si su ritmo comienza a ser muy lento, su dispositivo emitirá impulsos eléctricos que harán que su corazón lata más rápido de manera imperceptible. El generador envía impulsos eléctricos a su corazón para ayudarle a latir y los electrodos conectan el generador a su corazón permitiendo que las señales viajen por ellos en ambos sentidos. En los pacientes que reciben dispositivos con un electrodo auricular [un cable en la cámara superior de su corazón], es posible actualmente detectar y almacenar con eficacia los episodios de frecuencia rápida auricular que no producen síntomas y que pueden corresponderse con FA. No se conoce si la detección de estos episodios por el marcapasos ayuda a la predicción del accidente cerebrovascular agudo pero hay datos que relacionan la presencia de estos episodios con el desarrollo de FA y su eventos adversos.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

El propósito principal de este estudio es validar dichos episodios de frecuencia rápida auricular que no producen síntomas (y que no serían detectables por el paciente) como episodios de FA que pueden así ser tratados precozmente y evitar las complicaciones médicas que pueden causar o si. Un segundo propósito es determinar si esta detección de episodios varía según los distintos tipos de electrodos que se implantan. Otros objetivos incluyen estudiar el significado clínico y pronóstico de estos episodios. Todos los dispositivos y

materiales utilizados en este estudio han sido aprobados para su utilización en España y se usan rutinariamente en todo el mundo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Inclusión

Una vez que sea incluido en el estudio se le realizará una pequeña evaluación clínica para verificar que su dispositivo está funcionando correctamente y que su condición es estable. Se le programará el dispositivo para que guarde información sobre los episodios de FA y se le enseñará a reconocer una alarma (en los dispositivos compatibles) que se activará cuando presente un episodio de FA de duración prolongada para que acuda a realizarse un ECG lo antes posible. Además se solicitará un TAC craneal para valorar la presencia de pequeñas embolias que haya padecido y hayan cursado sin síntomas.

Visitas de Seguimiento

Se le pedirá que acuda a su centro, para que le vea el investigador del estudio y le realice un seguimiento a los tres meses y luego cada año hasta que termine el estudio.

En cada una de las visitas se le preguntará sobre la medicación que ha estado tomando y si ha sufrido algún suceso médico como puede ser accidente cerebrovascular agudo, ataque al corazón, insuficiencia cardíaca o formación de coágulos en las piernas o en los pulmones. También se revisará la información almacenada en su dispositivo.

Si durante el seguimiento se activase la alarma del dispositivo deberá acudir para revisar el dispositivo tras realizarse un ECG y con ello recibir la asistencia médica necesaria.

Su participación en este estudio no interferirá en su tratamiento médico habitual. Cuando finalice el estudio, se le continuará revisando de acuerdo con las prácticas locales.

BENEFICIOS

No hay beneficios directos para usted como resultado de su participación en este estudio más allá de los derivados del potencial diagnóstico y tratamiento precoz de la FA. De todas formas, es posible que con los resultados obtenidos de las distintas fases del estudio, seamos capaces de prescribir otros tratamientos que puedan serle beneficiosos. En cualquier caso, la información que se obtenga durante el estudio puede beneficiar a otros pacientes cuyas condiciones clínicas sean similares a las suyas, y ayudará a los médicos a tener un mayor conocimiento sobre arritmias auriculares y el accidente cerebrovascular agudo.

NUEVA INFORMACIÓN DISPONIBLE

El investigador del estudio le informará de las novedades que se produzcan durante el curso del estudio, que puedan influir en su decisión a continuar participando en él. Así mismo, al recibir nueva información, su médico podría considerar en su mayor interés retirarle del estudio. Le explicará sus razones y hará que su atención sanitaria continúe.

PARTICIPACIÓN Y SALIDA DEL ESTUDIO

Usted es libre de participar en este estudio o retirarse del mismo en cualquier momento, notificándolo verbalmente. Si decide no participar o retirarse del estudio, recibirá la atención sanitaria estándar según su condición médica. Sea cual sea su decisión, no afectará a la calidad de la atención médica que usted necesite.

Si usted decide retirarse del estudio, la información personal sobre usted que se haya adquirido para los propósitos del estudio, podrá utilizarse o no, según se haya estipulado en este formulario de consentimiento informado. Usted puede también retirar su consentimiento para que el investigador del estudio le evalúe en las visitas de seguimiento, pero de todas formas se le pedirá que al final del estudio comunique si ha padecido ictus, ataque al corazón u otro suceso vascular y pueden intentar contactar con usted o con una tercera parte, como su médico de cabecera, para más información sobre este tipo de sucesos. Tanto si usted decide retirar su consentimiento como si no, sus datos médicos permanecerán confidenciales en todo momento.

Si tiene algún problema o pregunta relacionada con este estudio debe ponerse en contacto con la Unidad de Arritmias de la Fundación Jiménez Díaz - Capió en el número de teléfono 91 549 94 02.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información personal obtenida, incluyendo su nombre, dirección, fecha de nacimiento, historia médica, datos clínicos y resultados de las pruebas relacionadas con el estudio, se utilizarán con propósitos de investigación y educación médica, así como para evaluar los sistemas de los marcapasos y mejorar del conocimiento médico sobre la FA y los accidentes cerebrovasculares agudos, incluyendo el tratamiento para su estado médico. Esta información se considerará confidencial de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (L.O.P.D. 15/99) y solo tendrá acceso a ella personal autorizado.

Sus datos personales se archivarán en la consulta del investigador en el hospital o en el centro donde realice el estudio. Esta información se almacenará electrónicamente por un periodo indeterminado de tiempo, se analizará junto con los datos de otros pacientes participantes como usted y puede comunicarse

a organismos reguladores gubernamentales, otros hospitales, centros o profesionales sanitarios relacionados con o participantes en este estudio (incluyendo sus Comités Éticos de Investigación), y otros requeridos por ley. Los resultados del estudio podrán ser publicados, pero su identidad no será revelada en ningún momento.

Usted podrá acceder al archivo que contenga su información personal mediante petición escrita al Dr. Juan Benezet Mazuecos. Unidad de Arritmias. Fundación Jiménez Díaz - Capió. Avd. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid.

ANEXO 2. Hoja de Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

EFICACIA EN EL DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR A TRAVÉS DE LA DETECCIÓN DE EPISODIOS DE FRECUENCIA RÁPIDA AURICULAR EN PACIENTES PORTADORES DE DISPOSITIVOS DE ESTIMULACIÓN CARDIACA BICAMERALES.

Yo, (nombre y apellidos) _____

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) _____

- ❖ Comprendo que mi participación es voluntaria
- ❖ Comprendo que puedo retirarme del estudio
 - 1) Cuando quiera
 - 2) Sin tener que dar explicaciones
 - 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En Madrid, a _____ de _____ de _____

Fdo: _____

El paciente

Fdo: _____

El investigador

ANEXO 3. Trabajos a los que ha dado lugar esta tesis doctoral

Sociedad Española de Cardiología

Ha concedido el
Premio de la Sección de Estimulación Cardíaca
al Mejor Artículo Publicado 2015

al trabajo

**“Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients
with cardiac implantable electronic devices”**

de los autores

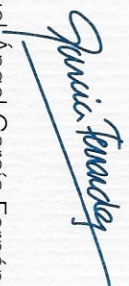
**Juan Benezet Mazuecos, José Manuel Rubio, Marcelino Cortés, José Antonio Iglesias,
Soraya Calle, Juan José de la Vieja, Miguel Angel Quiñones, Pepa Sánchez-Borque,
Elena de la Cruz, Adriana Espejo y Jerónimo Farre.**

Bilbao, a 24 de Octubre de 2015

Por la Sociedad Española de Cardiología



Dr. José Ramón González Juanatey
Presidente



Dr. Miguel Ángel García Fernández
Secretario General

Por la Sección,



Dr. Francisco Ruiz Mateas
Presidente



Silent ischaemic brain lesions related to atrial high rate episodes in patients with cardiac implantable electronic devices

Juan Benezet-Mazuecos*, José Manuel Rubio, Marcelino Cortés, José Antonio Iglesias, Soraya Calle, Juan José de la Vieja, Miguel Angel Quiñones, Pepa Sanchez-Borque, Elena de la Cruz, Adriana Espejo, and Jerónimo Farré

Department of Cardiology, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – IDC salud, Universidad Autónoma de Madrid, Avenida Reyes Católicos 2, Madrid 28040, Spain

Received 6 August 2014; accepted after revision 28 August 2014

Aims

Monitoring capabilities of cardiac implantable electronic devices have revealed that a large proportion of patients present silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHREs). Atrial high rate episodes >5 min have been linked to increased risk of clinical stroke, but a high proportion of ischaemic brain lesions (IBLs) could be subclinical.

Methods and results

We prospectively analysed the incidence of AHRE > 5 min in 109 patients (56% men, aged 74 ± 9 years) and the presence of silent IBL on computed tomography (CT) scan. Mean CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores were 2.3 ± 1.3 and 3.9 ± 1.6 , respectively. Seventy-five patients (69%) had no history of AF or stroke/transient ischaemic attack (TIA). After 12 months, 28 patients (25.7%) showed at least one AHRE. Patients with AHREs were more likely to have history of AF. Computed tomography scan showed silent IBL in 28 (25.7%). The presence of IBL was significantly related to older patients, prior history of AF or stroke/TIA, higher CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores, and the presence of AHRE. Multi-variable analysis demonstrated that AHRE was an independent predictor for silent IBL in overall population [hazard ratio (HR) 3.05 (1.06–8.81; $P < 0.05$)] but also in patients without prior history of AF or stroke/TIA [HR 9.76 (1.76–54.07; $P < 0.05$)].

Conclusion

Cardiac implantable electronic devices can accurately detect AF as AHRE. Atrial high rate episodes were associated to a higher incidence of silent IBL on CT scan. Atrial high rate episodes represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Keywords

Atrial fibrillation • Cardiac electronic devices • Silent ischaemic brain lesions • Atrial high rate episodes • Computed tomography.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is recognized as the most prevalent cardiac arrhythmia and is associated with substantial complications and health-care costs.^{1,2} Assessment of the prevalence of silent paroxysmal AF represents a challenge, since the arrhythmia may be brief, completely asymptomatic, and difficult to detect. Lack of symptoms from AF should not be equated to lack of risk of thrombo-embolic complications due to AF, which is probably present to the same degree as in symptomatic AF.³ The stroke risk conferred by paroxysmal AF has been considered to be the same as continuous AF.⁴ Stroke can be

the first symptom of a 'silent' AF previously unrecognized.⁵ Cerebral computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are useful diagnostic techniques detecting both symptomatic and silent ischaemic brain lesions (IBLs) in patients with AF.⁶ Identification of short episodes of paroxysmal AF, even in the absence of symptoms, therefore may be important to permit early intervention.

Cardiac implantable electronic devices (CIEDs) have shown reliable AF detection as atrial high rate episodes (AHREs).⁷ The presence of AHRE has been related to increased risk of stroke and systemic embolism.^{8–10} These studies have evaluated the occurrence of symptomatic clinical events but the real embolic risk could be

* Corresponding author. Tel: +34 915441636; fax: +34 915499402. E-mail address: jbenezet@fjd.es

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2014. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.

What's new?

- Identification of paroxysmal atrial fibrillation (AF), even in the absence of symptoms, is crucial to permit an early intervention avoiding a thrombo-embolic event as first symptom.
- Multiple studies have shown that atrial high rate episodes (AHREs) detected in cardiac implantable electronic devices (CIEDs) are related to an increased risk of stroke.
- These studies have evaluated symptomatic events but brain-imaging techniques have shown that silent cerebral infarcts are frequently seen in asymptomatic patients with AF.
- Subsequently, the embolic risk attributed to AHRE could be underestimated.
- Our study is the first study that evaluates the relation between the incidence of AHRE and the presence of silent ischaemic brain lesions on computed tomography (CT) scan.
- Our data also showed that the presence of AHRE > 5 min in this selected population of patients with CIED was an independent risk factor associated to silent ischaemic brain lesions detected on CT scan in patients without prior history of AF or stroke/transient ischaemic attack (odds ratio 5.83).

underestimated. Silent or subclinical IBL can be detected by CT scan and could help to reflect a more real perspective of the embolic risk these patients are exposed to.

Methods

Patient population

Patients in sinus rhythm, with or without history of previous episodes of AF and with St Jude Medical dual-chamber pacemakers (PMs), implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), and devices for cardiac resynchronization therapy (CRT) capable of atrial activity monitoring were included in the study. Baseline patient's characteristics including cardiovascular risk factors, prior heart disease, or atrial tachyarrhythmia, indications for CIED implantation, and medications were recorded.

The study protocol was presented and approved by the Ethics Committee of our Institution. Patients were recruited after implantation or in the scheduled follow-up visits from February 2012. At inclusion, patients were informed of the investigational purpose of the study, asked to perform a brain CT scan examination (Phillips Brilliance 64 CT Scanner), and informed consent was obtained. Scheduled PM check-ups were planned at 3 months after inclusion and every year. All the PM check-up data were downloaded in the patient medical history. No special surveillance was protocolized in patients presenting AHRE during follow-up.

Device settings

It is the protocol of our Arrhythmia Unit to avoid right ventricular pacing in all the dual-chamber PMs prolonging the AV interval and using other dedicated algorithms when necessary. Implantable cardioverter-defibrillators were programmed with back-up pacing (VDI 40 b.p.m.) conserving atrial sensing. Cardiac resynchronization therapy are programmed with an adequate AV interval to achieve >95% of biventricular pacing.

For the purpose of this investigation, AHRE were defined as episodes of atrial rate ≥ 225 b.p.m. with a minimum duration of 5 min or more. Intracavitary electrograms acquisition was programmed to confirm AF based on atrial electrograms during the episodes.

Data analysis

We analysed prospectively the incidence of AHRE > 5 min compatible with AF in patients in sinus rhythm with dual-chamber cardiac devices and the presence of IBL on CT scan.

Device and clinical evaluation

From February 2012, all the subsequent scheduled PM check-ups were reviewed. Pacemaker atrial stimulation/sense parameters, atrial lead impedance, percentages of atrial and ventricular pacing, AHRE, automatic mode switch episodes, and noise episodes were recorded.

A clinical evaluation was also performed including symptoms, hospital/emergency department admissions, changes in treatment (antiarrhythmic and antithrombotic treatment), electrocardiogram (ECG) documentation of AF, and mortality.

Brain computed tomography scan evaluation

Brain infarcts are described as focal lesions with roughly the same intensity as cerebrospinal fluid on CT scan. Although sensitivity for infarct detection is better for MRI compared with CT, particularly for small lesions located in the basal ganglia, using MRI in asymptomatic patients with implantable cardiac electronic devices is not recommended and it was not considered in our protocol.

All CT scans were performed at inclusion and evaluated blindly by consultant neuroradiologists in our institution with special attention to the number and size of low-density areas compatible with infarcts. Lesion size was measured and ischaemic lesions on brain CT scan were described as those focal lesions that were 3 mm or larger with sharp demarcation from surrounding tissue. Infarcts were classed as silent if they lack stroke-like symptoms after questioning patient combined with evidence from medical records in the clinical history. In patients with prior clinical stroke/transient ischaemic attack (TIA), the responsible lesions were excluded and only new lesions or when multiple were considered.

Statistical analysis

Data were subjected to descriptive statistical analysis, via frequency measurements (absolute frequencies and percentages) for qualitative variables, and via means and standard deviations for quantitative variables. Univariate analysis of the quantitative variables was performed using the Student's *t*-test when their distribution was normal and the Mann–Whitney *U* test when they were not. The qualitative variables were analysed using the χ^2 or the Fisher's exact test. Multivariate analysis with logistic regression (backward stepwise) was employed to determine whether the association between the IBL on CT scan and AHRE was influenced by the baseline characteristics of the groups (confounding factors). Interactions could not be evaluated in multivariate analysis owing to the small sample size. From the collection of baseline variables shown in Table 1, those with the potential to act as confounding factors were selected first in terms of their clinical and biological plausibility, and secondly in terms of the statistical criterion of Mickey excluding all those variables that in univariate analysis returned an association with the response reflected by a value of $P > 0.20$. Due to the strong relation between CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores (both statistically related to the presence of IBL on CT scan in the univariate analysis), we decided to exclude CHADS₂ score in the multivariate analysis to avoid redundant variables, maintaining CHA₂DS₂VASc score that is considered to

Table 1 Baseline characteristics for total population and patients with AHRE vs. those without

Baseline Characteristics	Total Population (n = 109)	Patients with AHRE (n = 28)	Patients without AHRE (n = 81)	P value
Age, years (SD)	74 ± 9	76 ± 6	74 ± 10	0.45
Sex, male (%)	61 (56)	15 (53)	46 (56)	0.76
Hypertension, n (%)	88 (80)	23 (82)	65 (80)	0.82
Diabetes, n (%)	34 (31)	7 (25)	27 (33)	0.40
Prior structural heart disease, n (%)	35 (32)	8 (28)	27 (33)	0.63
Ischaemic cardiomyopathy	35 (32)	7 (25)	18 (22)	0.22
Cardiac valvular prosthesis	2 (1.8)	0 (0)	2 (2)	0.30
Systolic dysfunction (EF < 50%)	16 (14.7)	3 (10)	13 (16)	0.59
Left ventricle hypertrophy (> 13 mm)	5 (4.6)	1 (3)	4 (5)	0.86
History of heart failure, n (%)	11 (10)	4 (14)	7 (8)	0.40
History of AF, n (%)	22 (20)	11 (39)	11 (13)	0.005
Prior stroke/TIA, n (%)	21 (19)	9 (32)	12 (14)	0.054
Chronic kidney disease, n (%)	24 (22)	7 (25)	17 (21)	0.66
CHADS ₂ score	2.3 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.2 ± 1.3	0.32
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.9 ± 1.6	4.2 ± 1.4	3.8 ± 1.6	0.22
Treatment, n (%)				
ACE inhibitors/ARB	75 (69)	21 (75)	54 (66)	0.40
Beta-blockers	37 (34)	7 (25)	30 (37)	0.23
Statins	62 (57)	16 (57)	46 (56)	0.97
Aspirin	54 (49)	13 (46)	41 (50)	0.70
Clopidogrel	6 (5)	2 (7)	4 (5)	0.66
Anticoagulation	21 (19)	9 (32)	12 (14)	0.054
Antiarrhythmics	15 (14)	7 (25)	8 (9)	0.057

Continuous variables are presented as median ± SD.

Categorical variables are presented as number (%).

AHRE, atrial high rate episode; TIA, transient ischaemic attack. Bold values show variables showing a statistically significant relationship.

provide a better thrombo-embolic risk stratification. Therefore, the variables included in the multivariate analysis performed in the overall study population were: age, high blood pressure, CHA₂DS₂VASc score, small-vessel disease on CT scan, chronic kidney disease, history of prior AF, prior stroke/TIA, and AHRE > 5 min. The variables included in the multivariate analysis performed in the subgroup of patients without prior history of AF or stroke/TIA were: age, CHA₂DS₂VASc score, structural heart disease, and AHRE > 5 min. The magnitude of the effects of the variables was expressed in the form of odds ratio (OR) and 95% confidence limits (95% CI).

Results

Study population

From February 2012 to February 2014, 109 consecutive patients (61 men, 56%) were enrolled in the study. We included 97 PMs (89%), 7 ICDs (6%), and 5 CRTs (5%). The main indication for PM implantation was sinus node disease (51%). The mean age was 74 ± 9 years (range 26–94). In 74 patients (68%), there was no evidence of underlying structural heart disease. Prior history of AF was present in 22 patients (20%) and prior stroke/TIA in 21 patients (19%). Seventy-five patients (69%) had no prior history of AF or stroke/TIA. Mean CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores were 2.3 ±

1.3 and 3.9 ± 1.6, respectively, reflecting a moderately high expected stroke risk. The baseline characteristics of the study population are provided in Table 1.

Atrial high rate episodes

After a mean follow-up of 17 ± 6 months, 28 patients (25.7%) showed at least one AHRE > 5 min. Fifteen patients (13.7%) presented at least one episode at 3 months. Episodes last 5 min to 1 h in 10 patients, 1–12 h in 10 patients, 12–24 h in 2 patients, and >24 h in 6 patients. Patients with AHREs were more likely to have a history of AF, anticoagulation or antiarrhythmic treatment, and prior stroke or TIA than patients without AHRE, Table 1. After excluding patients with prior AF, there were no statistical differences related to the presence of AHRE attending to baseline characteristics.

Ischaemic brain lesions on computed tomography scan

Brain CT scans were evaluated as normal in 81 patients (74.3%). Twenty-eight patients (25.7%) presented one or more small silent IBL. Among these patients, 10 patients (35%) had prior AF and 14 patients (50%) had prior stroke/TIA. On the other hand, 11 patients (39%) had none of both antecedents, Table 2. The presence of IBL on CT scan was significantly related to older patients, prior history of

Table 2 Baseline characteristics of the patients according to brain CT scan findings

Baseline characteristics	Normal CT scan (n = 81)	IBLs (n = 28)	P value
Age, years (SD)	73 ± 10	79 ± 5	0.007
Sex, male (%)	45 (55)	16 (57)	0.88
Hypertension, n (%)	63 (77)	25 (89)	0.16
Diabetes, n (%)	23 (28)	11 (39)	0.29
Prior structural heart disease, n (%)	24 (29)	11 (39)	0.35
History of heart failure, n (%)	9 (11)	2 (7)	0.53
History of AF, n (%)	12 (14)	10 (35)	0.02
Prior stroke/TIA, n (%)	7 (8)	14 (50)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	15 (18)	9 (32)	0.14
CHADS ₂ score	1.9 ± 1.1	3.3 ± 1.1	<0.001
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.4 ± 1.5	5.1 ± 1.0	<0.001
Treatment, n (%)			
Aspirin	35 (43)	19 (67)	0.023
Anticoagulation	12 (14)	9 (32)	0.054
Antiarrhythmics	7 (8)	8 (28)	0.013
Presence of small-vessel disease on CT scan	30 (37)	15 (53)	0.12
AHRE at 12 months	16 (19)	12 (42)	0.019

Continuous variables are presented as median ± SD.

Categorical variables are presented as number (%).

AHRE, atrial high rate episode; TIA, transient ischaemic attack.

Bold values show variables showing a statistically significant relationship.

AF or stroke/TIA, higher CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores, and the presence of AHRE > 5 min at 12 months. There were no differences related to the duration of the AHRE in patients with and without IBL. In 87 patients (80%) without prior history of AF, 8 patients showing AHRE > 5 min (47%) presented one or more IBL on CT scan compared with 10 of 70 patients without AHRE (14%), $P = 0.005$.

The results of the univariate analysis are shown in Table 3. The presence of IBL on CT scan was associated to the age, CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores, and prior history of AF or stroke/TIA. The presence of AHRE > 5 min was associated with an increased risk of IBL in both overall population [OR 3.04 (1.20–7.70; $P < 0.05$)] and patients without prior history of AF or stroke/TIA [OR 5.83 (1.44–26.63; $P < 0.05$)].

Multivariable analysis demonstrated that the presence of AHRE > 5 min [hazard ratio 3.05 (1.06–8.81; $P < 0.05$)] and CHA₂DS₂VASc score [hazard ratio 2.29 (1.55–3.37; $P < 0.001$)] were independent predictors of IBL in overall population. In the subgroup of patients without prior history of AF or stroke/TIA, AHRE > 5 min was also an independent predictor of IBL [hazard ratio 9.76 (1.76–54.07; $P < 0.05$)].

During the follow-up, new diagnosed AF was documented on ECG in five patients. In three of them AF was asymptomatic and was detected in a routine check-up, in one patient after a syncope episode and in the other patient after a stroke. In all these patients AF was correctly identified and registered as AHRE in the CIED.

Table 3 Risk of IBLs on CT scan in the overall study population and in the subgroup of patients without prior history of AF or stroke/TIA

	OR	CI 95%	P value
Overall study population			
Age	1.09	1.02–1.17	<0.05
Sex (male)	1.06	0.44–2.53	0.88
CHADS ₂ score	2.67	1.71 ± 4.16	<0.001
CHAD ₂ S ₂ VASc score	2.28	1.56 ± 3.33	<0.001
High blood pressure	2.38	0.64 ± 8.79	0.19
Diabetes	1.63	0.66 ± 4.01	0.28
Structural heart disease	1.53	0.62 ± 3.76	0.34
History of heart failure	0.61	0.12 ± 3.03	0.55
History of stroke/TIA	10.57	3.61 ± 30.88	<0.001
History of AF	3.19	1.19 ± 8.56	<0.05
Chronic kidney disease	2.08	0.78 ± 5.50	0.13
Small-vessel disease	1.96	0.82 ± 4.67	0.12
AHRE > 5 min	3.04	1.20 ± 7.70	<0.05
Patients without prior history of AF or stroke/TIA			
Age	1.07	0.97–1.18	0.13
Sex (male)	2.21	0.53–9.09	0.27
CHADS ₂ score	2.29	1.06 ± 4.97	<0.05
CHAD ₂ S ₂ VASc score	1.74	1.03 ± 2.94	<0.05
High blood pressure	3.61	0.43 ± 30.41	0.23
Diabetes	1.58	0.41 ± 6.08	0.50
Structural heart disease	2.84	0.77 ± 10.45	0.11
History of heart failure	1.18	0.12 ± 11.18	0.88
Chronic kidney disease	1.07	0.20 ± 5.65	0.93
Small-vessel disease	1.25	0.33 ± 4.78	0.73
AHRE > 5 min	5.83	1.44 ± 23.63	<0.05

Bold values show variables showing a statistically significant relationship.

AHRE, atrial high rate episode; TIA, transient ischaemic attack.

Discussion

Population ageing and broader indications are the main reasons for the continuous increase in the use of PM, ICD, and CRT devices in the USA and Europe.^{11,12} On the other hand, an increasing aged population with underlying heart disease and the improvement of diagnosis techniques have led to report a high prevalence of AF in those over 70 years old.¹ Therefore, patients receiving CIED share co-morbidities (age, cardiovascular risk factors, heart disease, etc.) associated also to an increased rate for AF.

Atrial fibrillation presents a two-fold mortality risk and a four- to five-fold risk for stroke.² It is usually recognized by the onset of symptoms such as palpitations, dyspnea, etc. However, in at least one-third of patients, AF is associated with no obvious symptoms. As a result, the initial manifestation of this 'silent' AF could be a stroke or systemic embolism.³ It is not uncommon that AF is found incidentally on admission for cerebral infarct. About 25–30% of patients presenting with strokes present AF that was not previously recognized. Magnetic resonance imaging studies revealed that up to 40% of patients with AF had one or many silent cerebral infarcts.⁶

Improvements in prevention and early diagnosis techniques are needed to identify these episodes of paroxysmal AF, even in the absence of symptoms.

Today's CIED diagnostics accurately detects AHRE when the atrial rate exceeds the programmed arrhythmia detection rate during a programmable number of beats. A critical issue is validating these AHRE as AF. Multiple studies have reported that AHRE > 200–250 b.p.m. and >5 min in duration had a high correlation with atrial tachyarrhythmias validated by simultaneous stored intracardiac electrograms.^{13,14} But even more important is to assess the clinical significance of these episodes. In the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST), patients with at least one AHRE exceeding 5 min were more likely to have adverse clinical outcomes, including a higher incidence of stroke, death, and subsequent AF than were patients without AHRE.⁸ TRENDS was a prospective, observational study enrolling 2486 patients with ≥ 1 stroke risk factor (heart failure, hypertension, age ≥ 65 years, diabetes, or prior thrombo-embolic event) receiving PM or ICD that monitor atrial tachycardia (AT)/AF burden (defined as the longest total AT/AF duration on any given day during the prior 30-day period). An AT/AF burden ≥ 5.5 h on any given day during the antecedent 30 days appeared to confer a doubling of thrombo-embolic risk.⁹ Finally, results of the Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT) showed that, in this population of PM patients with hypertension but no history of AF nor anticoagulation, episodes of device-detected AT > 6 min were found in approximately one-third over almost 3 years of mean follow-up. Furthermore, these arrhythmias were associated with a 2.5-fold increase in the risk of ischaemic stroke and systemic embolism.¹⁰ Data from the ASSERT and TRENDS studies are supported by several smaller, prospective trials that have also examined the relationship between AHRE and embolic events. In the study by Capucci *et al.*,¹⁵ AHRE lasting >5 min did not increase embolic risk, while episodes lasting >24 h did (OR 3.1). All these trials have shown AHRE to be an independent predictor of thromboembolism, including ischaemic stroke. Furthermore, there was a clear difference in embolic risk that became apparent only when AHRE duration exceeded certain thresholds. Future studies will be required to identify certain high-risk patients on the basis of an AHRE duration threshold as well as the presence of individual risk factors.

The development of sophisticated brain-imaging techniques, initially with CT and subsequently with MRI, has shown that vascular disease manifesting as infarcts can result in injury to the brain in the absence of symptoms.¹⁶ Silent cerebral infarcts are frequently seen in asymptomatic patients with AF.¹⁷ Recent studies have shown that cortical/subcortical and deep white matter silent cerebral infarcts are more frequent in non-valvular AF patients compared with control subjects and CHADS₂ score was an effective scheme not only in stroke risk but also in risk of silent cerebral infarct.¹⁸ Moreover, brief episodes of subclinical AF (<48 h) documented by Holter monitoring have been associated with a significantly increased risk of silent cerebral infarct and stroke.¹⁹

Our data show that a high proportion of patients with CIED (25% at 12 months) present AHRE > 5 min during the follow-up, especially in those with previous AF (50% at 12 months) but also in a high proportion of patients where AF has not yet been documented (19%).

The presence of AHRE was associated to a higher incidence (42 vs. 19%) of silent IBL on CT scan. Apart from age, hypertension and small-vessel disease are the most widely accepted risks factors strongly associated with silent brain infarcts in most studies.¹⁶ Our findings were consistent with all these studies showing an increased risk of silent IBLs on CT scan in older patients, in patients with higher CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores, patients with previous AF or prior stroke/TIA etc. But our data also showed that the presence of AHRE > 5 min in this selected population of patients with CIED was an independent risk factor associated to silent IBL detected on CT scan, both in overall population (OR 3.04) and in patients without prior history of AF or stroke/TIA (OR 5.83).

Silent AF has the same poor prognostic impact as symptomatic AF. Atrial high rate episodes represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present. Recently, 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with AF has point out the relevant role of CIED in the diagnosis of silent AF but authors conclude that further studies are needed to clarify the relation of AHRE and stroke before providing treatment recommendations.²⁰ Our findings support to consider these AHRE as documented episodes of AF and to evaluate different management alternatives regarding the individual's risk of stroke and thromboembolism of these patients. The routinary application of anticoagulation therapy is as yet unclear and challenging in the absence of randomized studies. To date, the only prospective, randomized trial to address this question was the IMPACT study, which was stopped prematurely and not published.²¹ Further studies are needed to establish the role of anticoagulation in these patients. In this aspect, the recently designed ARTESIA study will determine if treatment with apixaban, compared with aspirin, will reduce the risk of ischaemic stroke and systemic embolism in PM patients with subclinical AF and additional risk factors for stroke.²² Future guidelines should also deal with this peculiar AF scenario to make professionals that routinely perform CIED follow-ups aware of these relevant episodes but also to provide highly needed recommendations.

Limitations

The present study has the limitations associated to observational single-centre studies. On the other hand, the study includes a 'real life' highly reproducible PM population where an exhaustive evaluation of the CIED diagnostic data have been performed, without interfering in other settings of the devices attending to the clinical characteristics of the patients, and where brain CT scan has been obtained and blindly analysed. Due to the relatively small population analysed, our results should be corroborated in future studies.

Only St Jude Medical devices were included in our study to homogenize the parameters programmed and the detection algorithms that could be different in devices from other companies. On the other hand, our results are translatable to the great majority of CIEDs that use similar detection criteria.

Sensitivity for infarct detection is better for MRI compared with CT, particularly for small lesions located in the basal ganglia. Studies using CT scan to detect silent brain infarcts will, therefore, most probably report lower frequencies than those using a more sensitive technique for small lesions as MRI. Therefore our data regarding

the thrombo-embolic risk associated to AHRE could be underestimated. This aspect makes our results more clinically relevant and more demanding for management recommendations.

Conclusions

Cardiac implantable electronic device can accurately detect AHRE compatible with silent AF. These AHRE are really prevalent in patients receiving dual-chamber devices, especially in those with previously documented AF, but also in those patients with no history of AF. The presence of AHRE has been associated to a high risk of stroke and systemic embolism but our data also show that these patients present a higher incidence of silent IBL on CT scan. Atrial high rate episodes represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Conflict of interest: none declared.

References

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;**306**:1018–22.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–8.
- Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;**4**:369–82.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2156–61.
- Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1995;**26**:1527–30.
- Feinberg WN, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Asymptomatic cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1988;**19**:955–7.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;**24**:424–9.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R et al.; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MoDe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;**107**:1614–9.
- Glutzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2009;**2**:474–80.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A et al.; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;**366**:120–9.
- Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM et al. HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Europace* 2008;**10**:707–25.
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;**15**:1070–118.
- Nowak B. Pacemaker stored electrograms: teaching us what is really going on in our patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;**25**:838–49.
- Seidl K, Meisel E, VanAgt E, Ottenhoff F, Hess M, Hauer B et al. Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;**21**:694–700.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolism events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1913–20.
- Vermere SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;**6**:611–9.
- Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR et al. Silent cerebral infarction in patients with non rheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995;**92**:2178–82.
- Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with non valvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;**21**:310–7.
- Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, Cirillo M, Paolisso P, Sardù C et al. Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;**62**:525–30.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; Apr 10. [EPUB ahead of print]
- Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM et al.; IMPACT Investigators. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort the IMPACT study. *Am Heart J* 2009;**158**:364–70.
- A Comparison of Apixaban Versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients With Pacemakers (ARTESiA) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01938248. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248?term=Artesia&rank=1>. (6 August 2014).

Atrial High Rate Episodes in Patients with Dual-Chamber Cardiac Implantable Electronic Devices: Unmasking Silent Atrial Fibrillation

JUAN BENEZET-MAZUECOS, M.D., JOSÉ MANUEL RUBIO, M.D., PH.D.,
and JERÓNIMO FARRÉ, M.D., PH.D

From the Department of Cardiology, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-IDCsalud, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Assessment of the prevalence of silent paroxysmal atrial fibrillation (AF) represents a challenge, since the arrhythmia may be brief, completely asymptomatic, and difficult to detect. Lack of symptoms from AF should not be equated to lack of risk of thromboembolic complications. Today's cardiac implantable electronic devices (CIED) diagnostics include system diagnostics accurately revealing asymptomatic cardiac arrhythmias as atrial high rate episodes (AHRE). The presence of AHRE has been related to increased risk of stroke and systemic embolism. The application of anticoagulation therapy in patients with device-detected AHRE is yet unclear and challenging in the absence of randomized studies. Until further studies are available, anticoagulation therapy should be individualized and promoted attending to the CHADS₂ score. Future guidelines should deal with this peculiar AF scenario to make professionals who routinely perform CIED follow-ups aware of these relevant episodes and their clinical implications. (PACE 2014; 37:1080–1086)

atrial fibrillation, atrial high-rate episodes, cardiac implantable electronic devices, stroke

Silent Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is recognized as the most prevalent cardiac arrhythmia and is associated with substantial complications and health care costs. Improved diagnosis of the arrhythmia and an ageing population with underlying heart disease have led to reports of a high prevalence of AF in those over 70-year old.¹ This entity presents a twofold mortality risk and a four- to fivefold risk for a stroke.² It is also associated with congestive heart failure admissions.³ These reports are based primarily on symptomatic AF. However, in at least one-third of patients, AF is associated with no obvious symptoms and no noticeable degradation of quality of life. This silent form of AF is noticed incidentally through a wide variety of methods including routine physical examinations and preoperative assessments or population surveys. In some cases, asymptomatic

AF is revealed only after complications such as stroke or congestive heart failure have occurred as initial manifestation.⁴ Therefore, lack of symptoms from AF should not be equated to lack of risk of complications due to AF, which is probably present to the same degree as in symptomatic AF. Despite the fact that the risk of thromboembolic events in silent AF is not known precisely, population surveys have not revealed any difference in the prevalence of complications associated with symptomatic or asymptomatic forms. It is not uncommon that AF is found incidentally on admission for cerebral infarct. About 25–30% of patients presenting with strokes have AF that was not previously recognized.⁵ Magnetic resonance imaging revealed that up to 40% of patients with AF had one or many silent cerebral infarcts.⁶ Furthermore, AF has been reported to be associated with substantial deterioration in attention and memory, even in the absence of a history of stroke and obvious defects on computer tomograms.⁷ The stroke risk conferred by paroxysmal AF has not been well characterized but has been arguably said to be the same as continuous AF.^{8–10} A recent substudy of ARISTOTLE showed that the rate of stroke or systemic embolism was significantly higher in patients with persistent or permanent AF than patients with paroxysmal AF (1.52% vs 0.98%; $P = 0.003$, adjusted $P = 0.015$).¹¹ Identification

Disclosures: None.

Address for reprints: Juan Benezet-Mazuecos, M.D., Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – IDCsalud, Avenida Reyes Católicos 2, Madrid 28040, Spain. Fax: 34915499402; e-mail: jbenezet@fjd.es

Received March 6, 2014; revised April 10, 2014; accepted April 15, 2014.

doi: 10.1111/pace.12428

©2014 Wiley Periodicals, Inc.

of short episodes of paroxysmal AF, even in the absence of symptoms, therefore may be important to permit early intervention.

Silent AF carries important prognostic implications, as emphasized in two large prospective trials on rate versus rhythm control in AF.^{12,13} The incidence of complications was higher in patients in whom sinus rhythm (SR) appeared to be restored and maintained compared with those who were subjected only to rate control. This finding may be related to episodes of undetected asymptomatic AF, which may keep patients at continued risk for stroke. An assessment of the prevalence of silent paroxysmal AF represents a challenge, since the arrhythmia may be brief, completely asymptomatic, and difficult to detect with the currently available methods. Data from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF) revealed that 21% of patients presenting with AF were asymptomatic. Patients who were symptomatic were more likely to have fast ventricular rate and to be young, female, and hypertensive.¹⁴ In the Framingham Heart Study, lone asymptomatic AF was revealed in as many as 40% of patients after a routine twice-yearly examination and was more common in men and older subjects.¹⁵ Since "AF begets AF," the longer the periods of SR or the lighter the AF burden, the longer SR may be maintained.

Cardiac Implantable Electronic Devices and Atrial High Rate Episodes

The efficacy of conventional diagnostics tools, including electrocardiograms (ECG) during follow-up and 24-hour ambulatory ECG monitoring, is limited. Today's cardiac implantable electronic devices (CIED) diagnostics include system diagnostics revealing battery status, energy consumption, and lead impedance, but also algorithms for detecting and treating cardiac arrhythmias.¹⁶ However, when interpreting counter data, one should evaluate for possible inappropriate device behavior or programming. Factors that limit the value of diagnostic counters are: oversensing, undersensing, far-field sensing, cross-talk, interference, detection criteria not fulfilled by an arrhythmia, inappropriate programmed detection criteria, etc.¹⁷ Undersensing is not uncommon in AF, due to the small amplitude of atrial electrograms (EGMs). The incorporation of stored EGMs has been an important milestone in improving the diagnostic capabilities of these devices. Multiple studies have clearly shown that data retrieved from diagnostic counters may be misleading. This does not imply that the pacemakers are functioning inappropriately. It merely emphasizes the limitations of detection algorithms, which must follow mathematical rules to classify

events on a beat-to-beat basis. Stored EGMs are an important tool to detect and document appropriate versus inappropriate sensing or detection function.¹⁸ When documenting appropriate device function, stored EGMs can, for example, help clinicians confirm an arrhythmia detected by the device. Stored EGMs also provide the date and time of events and enable the clinician to correlate them with the patient symptoms which may directly influence further patient management.

The device detects the onset of AF episodes when the atrial rate exceeds the programmed arrhythmia detection rate during a programmable number of ventricular beats. A critical issue in assessing the clinical significance of atrial high rate episodes (AHRE) is validating the technique and achieving optimal programming of the detection parameters. Pollak et al. analyzed the stored intracardiac EGMs from pacemakers to validate the digital data. They reported that stored episodes digitally classified by the pacemaker as >250 beats/min and >5 minutes in duration had a high correlation (88%) with the tachyarrhythmia validated by simultaneous stored intracardiac EGM.¹⁹ With regards to actual electrocardiographic confirmation of arrhythmia, Seidl et al. compared Holter monitor recordings to pacemaker diagnostic reports. They concluded that optimal programming for reliable arrhythmia detection (98% sensitivity and 100% specificity) could be attained with detection rate 220 beats/min, onset number of beats 10, and termination number of beats 20.¹⁷ Excluding abnormal atrial sensing and employing a rate cut-off of at least 220 beats/min (and probably providing better specificity at >250 beats/min) with an onset number of at least 10 beats (and probably better specificity for episodes of >5 minutes duration) provides good sensitivity and specificity for AF. A clear consensus definition is still required.

Small cross-sectional studies of unselected pacemaker patients reported a high prevalence of AHRE, but their clinical significance has remained a question. Gillis et al. detected atrial arrhythmias in 68% of 231 patients with pacemakers for sinus node disease.²⁰ The Automatic Interpretation for Diagnostic Assistance (AIDA) study found that 179/354 (50.6%) patients had supraventricular arrhythmias detected by the pacemakers, 58% of these patients were completely asymptomatic.²¹ However, this study was limited by a short observation period of only 28 days and particularly by the lack of device-stored EGMs to prove the presence of AF. The results of the studies outlined above reveal a consistent 50% incidence of unsuspected supraventricular tachycardia when stored pacemaker data are analyzed. Israel et al. evaluated the incidence

of AF of > 48-hour duration in 110 patients with history of AF receiving antiarrhythmic drugs and anticoagulation and class I indication for physiologic pacing. In 51 (46%) of 110 patients, AF was documented by the resting ECG during follow-up whereas device interrogation revealed episodes of AF in 97 patients (88%). Device-documented AF recurrence lasted >72 hours in 42 patients (38%), >48 hours in 50 patients (45%), >24 hours in 58 patients (53%), and >12 hours in 70 patients (64%). In 24 patients (22%), all recorded AF episodes were ≤12 hours in duration. It demonstrates that AF recurrences of >48-hour duration are asymptomatic in more than one-third of patients with a history of paroxysmal or persistent AF. Moreover, in 16% of patients with a history of AF, recurrences of >48-hour duration develop even after documentation of freedom from AF for 3 months or longer. These observations demonstrate that the success rates of maintaining continuous SR in patients with a history of AF are often grossly overestimated.²² Another study evaluated the incidence of those episodes of AHRE ≥5 minutes and confirmed by review of the stored EGMs in 262 patients without documented AF who underwent pacemaker implantation for sinus node dysfunction or atrioventricular block. During follow-up of 596 ± 344 days, an AHRE ≥5 minutes was detected in 77 (29%) patients. Of these, 47 (61%) patients had an AHRE ≥1 hour, 22 (29%) patients had an AHRE ≥1 day, and 12 (16%) patients had an AHRE ≥1 week.²³ The Atrial High Rate Episodes (A-HIRATE) in Pacemaker Patients Trial was designed to identify and compare the incidence of AF in patients with and without previously diagnosed AF and a standard indication for dual-chamber pacing, and to provide useful diagnostic information for clinical management. The incidence of AF in pacemaker recipients was high, as 89% of patients with and 46% of patients without prior AF history experienced a sustained AHRE >1 minute duration by 24 months. Prior history of AF was associated with higher arrhythmia burden and most devices detected AHRE were asymptomatic.²⁴

AHRE and Clinical Implications

The enhanced monitoring capabilities of CIED, as well as the unexpectedly high incidence of atrial arrhythmias in a population of pacemaker patients, raises the question of whether there is any clinical significance to these generally nonsustained arrhythmias. Data from previous observational studies suggest that patients with sustained AF of at least 2 days are exposed to a 5–7% risk of cardioversion-related clinical thromboembolism in the absence of anticoag-

ulation therapy, while this risk appears to be much lower (<1%) for AF of less than 48 hours duration, which is comparable to the risk of thromboembolism with anticoagulation therapy before cardioversion.^{25,26} This extrapolation has resulted in current guidelines recommendations for anticoagulation therapy use before cardioversion.²⁷ These classic observational studies suffer not only from the inherent limitations of a nonrandomized study design, but also the small number of events (only three cases of thromboembolism and patients were over 80 years old), the heterogeneity in the patients' thromboembolic risk (age range 20–97 years), and the imprecise assessment of AF duration (onset based on clinical symptoms) render an assessment of the relationship between the risk of thromboembolism and the duration of AF impossible. Furthermore, AHRE of less than 48 hours have been linked to increased risk of thromboembolism and cardiovascular events. In the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MOde Selection Trial (MOST), patients with at least one AHRE exceeding 5 minutes were more likely to have adverse clinical outcomes, including a higher incidence of stroke, death, and subsequent AF, than were patients without AHREs. Multivariable analyses, controlling for multiple prognostic factors, demonstrated that the presence of any AHRE meant that a patient was 2.5 times more likely to die, 2.8 times more likely to die or have a nonfatal stroke, and nearly six times as likely to develop AF as one without any AHRE. It was observed an annual rate of ischemic stroke equal to 1.4%, with no clear differences according to pacing mode.²⁸ Capucci et al. studied a pacemaker population with previous history of AF and suggested a threefold increase in thromboembolic risk (hazard ratio 3.1, 1.1–10.5) only in patients with longer duration of device-detected AF (1 day or more), this risk is significantly elevated by increasing number of stroke risk factors (ischemic heart disease, previous thromboembolism, hypertension, and diabetes).²⁹ Hence, the risk of thromboembolism is not merely a function of AF (or AHRE) duration alone, but must be considered in conjunction with the patients' risk factor profile (CHADS₂ score). TRENDS was a prospective, observational study enrolling 2,486 patients with ≥1 stroke risk factor (heart failure, hypertension, age ≥65 years, diabetes, or prior thromboembolic event) receiving pacemakers or defibrillators that monitor atrial tachycardia (AT)/AF burden (defined as the longest total AT/AF duration on any given day during the prior 30-day period). An AT/AF burden ≥5.5 hours on any given day during the antecedent 30 days appeared to confer a doubling of thromboembolic risk. The rate of

Table I.
Prospective Studies Analyzing the Incidence of AHRE and its Association to Thromboembolic Events

Study	N	Patient Characteristics	AF History	Device	Follow-Up	Definition AHRE	Incidence AHRE	Endpoint	TE%/year in AHRE Population	TE Risk in AHRE Population
ASSERT 2012	2,580	≥65 years, HBP	No	PM/ICD	2.5 years	> 6 minutes AHR ≥190	10.1% at 3 months	Ischemic stroke or systemic embolism	1.69	2.49 (95% CI 1.28–4.85)
TRENDS 2009	2,486	One stroke risk factor (heart failure, HBP, ≥65 years, diabetes, or prior TE)	No (1988) Yes (498)	PM/ICD/CRT	1.4 years	AT/AF burden ≥5.5 hours AHR ≥175	12%	Ischemic stroke or systemic embolism	1.8 (2.4 including TIAs)	2.20 (95% CI 0.96–5.05)
Capucci 2005	725		Yes	PM	22 months	≥24 hours PR Logic algorithm (Medtronic Inc.)	74%	Ischemic stroke or systemic embolism	1.9	3.10 (95% CI 1.1–10.5)
MOST 2003	312	≥21 years	No (124) Yes (188)	PM	27 months	> 5 minutes AHR ≥220	51.3%	Death or nonfatal stroke	1.4	2.79 (95% CI 1.51–5.15)

AF = atrial fibrillation; AHR = atrial high rate; AHRE = atrial high rate episodes; AT = atrial tachycardia; CI = confidence interval; CRT = cardiac resynchronization therapy; HBP = high blood pressure; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; PM = pacemaker; TE = thromboembolic events; TIAs = transient ischemic attacks.

thromboembolic events observed in TRENDS was far below the 4% annual rate anticipated on the basis of reports in AF patients with average CHADS₂ scores ≥ 2 when the study was designed in 2003 (the mean CHADS₂ score was 2.2). The annualized thromboembolic events rate was 1.1% for both the subset of windows with zero AT/AF burden and the subset of windows with low AT/AF burden. For windows with high AT/AF burden, the annual rate was 2.4%.³⁰ Results of the Asymptomatic AF and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the AF Reduction Atrial Pacing Trial (ASSERT) showed that, in this population of pacemaker patients with hypertension but no history of AF nor anticoagulation, episodes of device-detected AT greater than 6 minutes were found in approximately one-third over almost 3 years of mean follow-up. Further, these arrhythmias were associated with a 2.5-fold increase in the risk of ischemic stroke and systemic embolism. Among the subgroup of patients with a CHADS₂ score > 2 , device-detected atrial tachyarrhythmias increased the absolute risk of stroke to 2.1% per year. This study included 2,580 patients from 136 centers in 23 countries (Table I).³¹ All these studies show differences in the incidence of AHRE attending to different definitions for the episodes, presence of previous AF in the population included, and follow-up; but all of them show a relation between these episodes and the occurrence of thromboembolic events.

AHRE and Silent AF

ESC Guidelines for the Management of AF published in 2010 and updated in 2012 point out that an ECG recording is necessary to diagnose AF (class I level of evidence B). Any arrhythmia that has the ECG characteristics of AF and lasts sufficiently long for a 12-lead ECG to be recorded, or at least 30 seconds on a rhythm strip, should be considered as AF. Although Guidelines recognize the role of cardiac devices in detecting AHRE there is no recommendation regarding its use for diagnosis and management in these patients.³² Moreover, it has been recently reported that despite the high incidence of new diagnosed silent AF documented in annual device check-up (as high as 37%) and the high risk of embolism based on CHADS₂ score of this population (≥ 2 points in 77%), an underuse of anticoagulant treatment was observed (58%). One of the reasons for not treating patients who develop arrhythmia during the monitoring period is the failure to recognize the problem. Most of the patients with pacemakers are not always monitored as outpatients by a clinical cardiologist and if the patient does not mention the symptoms, it is possible that no

attention will be paid to the underlying atrial rhythm or the presence of AHRE.³³

It seems clear that silent AF has the same prognostic impact as symptomatic AF. Cardiac electronic devices have revealed that a very large proportion of patients receiving these devices show unsuspected AF. This unique documentation of AF episodes in asymptomatic patients allows, on the one hand, therapeutic adjustments impossible otherwise to control arrhythmias, and on the other, the prevention of associated complications developed regardless of patient symptoms.³⁴

Despite surprisingly sparse literature data, silent AF is undoubtedly a common arrhythmia that is associated with considerable potential complications. The electrophysiological and mechanical effects of symptomatic and silent AF are the same and it is probable that since "AF begets AF," progression from paroxysmal to persistent or permanent AF might be more rapid in patients with long-term unrecognized and untreated silent AF since no treatment is sought by or provided to such patients. Considering the likelihood of thromboembolic events, silent AF undoubtedly deserves consideration for anticoagulation according to standard criteria. Whether antiarrhythmic therapy is appropriate for asymptomatic AF remains unclear. Recently, the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with AF has been published. This Guideline deals with this peculiar AF scenario providing information about the most important studies (Table I) but, unfortunately, does not provide any recommendation about any diagnosis criteria (atrial rate limit and duration of the AHRE for AF diagnosis) or antithrombotic treatment recommendation.³⁵ The application of anticoagulation therapy in patients with device-detected AHREs is as yet unclear and challenging in the absence of randomized studies. To date, the only prospective, randomized trial to address this question was the IMPACT study, which was stopped prematurely and not published.³⁶ Further studies are needed to establish the role of anticoagulation in these patients. In this aspect, the recently designed ARTESIA study will determine if treatment with Apixaban, compared with aspirin, will reduce the risk of ischemic stroke and systemic embolism in pacemaker patients with subclinical AF and additional risk factors for stroke.³⁷ Based on the aforementioned studies, it is evident that any potential strategy of anticoagulation therapy should take into consideration not only the duration of AHREs, but also the individual's risk of stroke and thromboembolism, as defined by published stroke risk stratification schema.³⁸

Conclusion

CIED patients represent a population with multiple and significant comorbidities that predispose to AF. These patients benefit from having a continuous monitorization system capable of accurately unmasking silent AF episodes. Until further studies are available, anticoagulation therapy should be individualized and promoted

References

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018–1022.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98:476–484.
- Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:369–382.
- Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1995; 26:1527–1530.
- Feinberg WN, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Asymptomatic cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1988; 19:955–957.
- Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316–321.
- Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: Incidence and predictors during aspirin therapy: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183–187.
- McNamara RL, Brass LM, Drozda JP Jr., Go AS, Halperin JL, Kerr CR, Lévy S, et al. American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation); American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical data standards. *Circulation* 2004; 109:3223–3243.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: An ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2156–2161.
- Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: Results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2013; 34:2464–2471.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825–1833.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834–1840.
- Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Shledon R, Talajic M. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian registry of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17:48–51.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254:3449–3453.
- Nowak B. Pacemaker stored electrograms: Teaching us what is really going on in our patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:838–849.
- Seidl K, Meisel E, VanAgt E, Ottenhoff F, Hess M, Hauer B, Zahn R, et al. Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:694–700.
- Auricchio A, Hartung W, Geller C, Klein H. Clinical relevance of stored electrograms for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) troubleshooting and understanding of mechanisms for ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1996; 78:33–41.
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:424–429.
- Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:542–547.
- Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: The AIDA study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:250–255.
- Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:47–52.
- Cheung JW, Keating RJ, Stein KM, Markowitz SM, Iwai S, Shah BK, Lerman BB, et al. Newly detected atrial fibrillation following dual chamber pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:1323–1328.
- Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA; for the Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: Incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:404–411.
- Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:851–855.
- Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation of less than 48 hours' duration. *Ann Intern Med* 1997; 126:615–620.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:S429–S456.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinck R, Cook J, et al. MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: Report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614–1619.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto GL, Boriani G, Ricci R, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1913–1922.
- Glutzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, Miller C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk the TRENDS study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009; 2:474–480.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.

attending to the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. Future guidelines should deal with this peculiar AF scenario to make professionals who routinely perform CIED follow-ups aware of these relevant episodes and their clinical implications, but also provide specific management recommendation, especially regarding antithrombotic therapy.

32. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369–2429.
33. Cabrera S, Mercé J, de Castro R, Aguirre C, Carmona A, Pinedo M, Salmerón M, et al. Pacemaker clinic: An opportunity to detect silent atrial fibrillation and improve antithrombotic treatment. *Europace* 2011; 13:1574–1579.
34. Fauchier L, Briand F, Soto F, Quennelle F, Levy J, Darmon J, Lellouche D, et al. Management of atrial tachyarrhythmias: Benefit of pacemaker diagnostics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:233–238.
35. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, Conti JB, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014 (in press; [Epub ahead of print]).
36. Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM, Choucair WK, et al; IMPACT Investigators. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am Heart J* 2009; 158:364–370.
37. A Comparison of Apixaban Versus Aspirin for Preventing Stroke in Patients With Pacemakers (ARTESiA) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01938248. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01938248?term=Artesia&rank=1>. Accessed March 1, 2014.
38. Decicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2014; 11:719–724.

Atrial fibrillation in cardiac implantable electronic devices and the duck test

We read with great interest the article of Reiffel et al,¹ published in this issue of the Journal in January 2014, in which the authors describe the design of REVEAL AF addressing one of the main issues related to the incidence and clinical significance of “unrecognized” or “silent” atrial fibrillation (AF) detected by cardiac implantable electronic devices (CIED), in this case by the Reveal Insertable Cardiac Monitor (ICM) (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN).

Atrial high rate episodes (AHRE) >5 to 6 minutes detected by CIED have shown a high correlation with AF episodes confirmed by intracavitary electrograms.² These AHRE have been associated with an increased risk of ischemic stroke and systemic embolism in multiple studies.³⁻⁵ Insertable Cardiac Monitor recordings offer a new perspective. Studies to determine the minimum duration of the episodes that increases risk for thromboembolic events have been requested by many authors; taking into account that duration can be also influenced by the individual CHADS₂ score. Atrial fibrillation documented on electrocardiogram would lead to anticoagulation if appropriately attending to CHADS₂ score, may be regardless of the duration of the episode. Patients with CIED may present asymptomatic AHRE documented on electrograms or ICM recordings compatible with AF. Why should we act different? “The duck test” says that if it looks like a duck, swims like a duck, and quacks like a duck, then it probably is a duck. We have patients with CIED showing AHRE; these AHRE are compatible with AF and behave by increasing the stroke risk like AF... should not we treat them as AF or should we evaluate the duration of the episodes? Should we ask for the same studies about embolic risk for patients with paroxysmal AF attending to the duration of recurrences? Would it be possible by withdrawing anticoagulation in patients presenting short duration episodes? Would it be in the future that the ICM recordings compatible with AF considered like AHRE and so sharing limited implications regarding treatment of AF?

Lack of symptoms does not mean lack of risk.⁶ Patients with CIED benefit from having a continuous monitoring system capable of unmasking silent AF episodes. “If it looks like AF, should we treat like AF?” Future guidelines should deal with this peculiar AF scenario to make professionals who routinely perform CIED follow-ups aware of these relevant episodes.

Am Heart J 2014;167:e13.
0002-8703/\$ - see front matter
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.02.004>

Juan Benezet-Mazuecos, MD
José Manuel Rubio, MD, PhD
Jerónimo Farré, MD, PhD
Department of Cardiology
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz-IDC
Universidad Autónoma de Madrid
Madrid, Spain
E-mail: jbenezet@fjd.es

References

1. Reiffel J, Verma A, Halperin JL, et al. Rationale and design of REVEAL AF: a prospective study of previously undiagnosed atrial fibrillation as documented by an insertable cardiac monitor in high-risk patients. *Am Heart J* 2014;167(1):22-7.
2. Pollack WM, Simmons JD, Interian A, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *PACE* 2001;24:424-9.
3. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.
4. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
5. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2: 474-80.
6. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:369-82.

Original Article

Silent brain infarcts in high blood pressure patients with cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation

Juan Benezet-Mazuecos, José Antonio Iglesias, Marcelino Cortes, Juan José De La Vieja, José Manuel Rubio, Pepa Sanchez-Borque, and Jerónimo Farre

Background: Hypertensive patients present a higher risk for developing atrial fibrillation and its complications. Cardiac implantable electronic devices (CIEDs) have shown reliable atrial fibrillation detection as atrial high-rate episodes (AHREs). The presence of AHRE more than 5 min has been related to increased risk of stroke, but a high proportion of ischemic brain lesions (IBLs) could be subclinical and thromboembolic risk underestimated.

Methods: We included hypertensive patients with CIED and we analyzed the incidence of AHRE and the presence of IBL on computed tomography (CT) scan.

Results: One hundred and twenty-three patients (57% men) aged 77 ± 8 years were evaluated during a mean follow-up of 15 ± 9 months. AHREs were documented in 46 patients (37%). Cranial CT scan showed silent IBL in 34 patients (27%). Univariate analysis showed that age, CHADS₂ and CHADS₂VA₂Sc scores, history of prior stroke/transient ischemic attack and the presence of AHRE were significantly related to higher risk for IBL on CT scan ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the presence of AHRE more than 5 min [odds ratio 3.05 (1.19–7.81; $P < 0.05$)] was an independent predictor of IBL.

Conclusion: Silent atrial fibrillation detected by CIED as AHRE is really prevalent in hypertensive patients. AHREs were independently associated with a higher incidence of silent IBL on CT scan.

Keywords: atrial fibrillation, computed tomography, high blood pressure, pacemaker, silent brain infarct

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; AHRE, atrial high-rate episode; CIED, cardiac implantable electronic device; CT, computed tomography; HBP, high blood pressure; IBL, ischemic brain lesion; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; MRI, magnetic resonance imaging; TIA, transient ischemic attack

prevalence increases rapidly with aging. There are different risk factors and clinical conditions predisposing to the development of atrial fibrillation, but because of its high prevalence, HBP and aging are still the main risk factors for the development of this arrhythmia. [1] Therefore, paroxysmal atrial fibrillation is common in the pacemaker patients and is associated with substantial complications and healthcare costs [2,3].

Assessment of the prevalence and prognosis of 'silent' paroxysmal atrial fibrillation represents a challenge. Atrial fibrillation frequently is asymptomatic, especially in older patients, and stroke can be the first symptom [4–7]. The presence of atrial fibrillation per se increases the risk of stroke, but its coexistence with HBP leads to an abrupt increase in cardiovascular complications [3].

Cerebral computed tomography (CT) and MRI are useful diagnostic techniques detecting both symptomatic and silent ischemic lesions in patients with atrial fibrillation [8,9]. Therefore, identification of short episodes of paroxysmal silent atrial fibrillation is crucial to avoid potentially serious complications.

Analytic software of modern cardiac implantable electronic devices (CIEDs) has shown accurate atrial fibrillation detection as atrial high-rate episodes (AHREs) [10]. The presence of AHRE has been related to increased risk of stroke and systemic embolism [11–13]. These studies have evaluated the occurrence of symptomatic events, but the real embolic risk could be underestimated. Silent or subclinical ischemic brain lesions can be detected by CT scan and could help to reflect a more real perspective of the embolic risk these patients are exposed to.

INTRODUCTION

High blood pressure (HBP) is the most common cardiovascular disorder and atrial fibrillation is the most common clinically significant arrhythmia. Both these conditions frequently coexist and their

Journal of Hypertension 2015, 33:000–000

Cardiology Department, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz- Quiron salud, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

Correspondence to Juan Benezet-Mazuecos, MD, Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz – Quirón salud, Avenida Reyes Católicos 2, Madrid 28040, Spain. Tel: +34915441636; fax: +34915499402; e-mail: jbenezet@fjd.es

Received 24 August 2015 **Revised** 30 September 2015 **Accepted** 30 September 2015

J Hypertens 33:000–000 Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000000787

METHODS

Study population

Consecutive hypertensive patients in sinus rhythm, with or without prior history of paroxysmal atrial fibrillation and with St. Jude Medical (St. Paul, Minnesota, USA) pacemakers, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) and devices for cardiac resynchronization therapy (CRT) capable of atrial activity monitoring were included. Diagnosis of HBP was obtained from medical records (and all patients receive medical treatment for this condition) and was confirmed according to Hypertension Guidelines criteria [14]. Baseline patient's characteristics including cardiovascular risk factors, prior significant heart disease (ischemic cardiomyopathy, cardiac valvular prosthesis, left ventricle ejection fraction <50%, left ventricle hypertrophy >13 mm) or atrial tachyarrhythmia, indications for CIED implantation and medications were recorded.

Study protocol

The study protocol was presented and approved by the Ethic Committee of our Institution. Patients were recruited after implantation or in the scheduled follow-up visits. At inclusion, patients were informed of the investigational purpose of the study and a brain CT scan examination (Phillips Brilliance 64 CT Scanner) was performed. Scheduled pacemaker check-ups and clinical evaluation were planned at 3 months after inclusion and every year. All the pacemaker check-up data were downloaded in the patient medical history. No special surveillance was protocolized in patients presenting AHRE during follow-up.

Device programming

After providing written informed consent, patients had their CIED programmed according to our Arrhythmia Unit protocol settings to avoid right ventricular pacing in all the dual-chamber pacemakers prolonging the AV interval and using other dedicated algorithms when necessary. ICDs were programmed with back-up pacing (VDI 40 bpm) conserving atrial sensing. CRT devices are programmed with an adequate AV interval to achieve more than 95% of biventricular pacing.

The device was programmed to identify AHRE as episodes of atrial rate of at least 225 bpm with more than 5 min of duration. Electrogram storage was activated to confirm the AHRE as atrial fibrillation.

Brain computed tomography scan evaluation

All CT scans were performed at inclusion and evaluated blindly by the Neuroradiology department in our Institution focused to identify the number and size of low-density areas compatible with infarcts. Brain infarcts are described as focal lesions with roughly the same intensity as cerebrospinal fluid on CT scan. Although sensitivity for infarct detection is better for MRI compared with CT, using MRI in asymptomatic patients with CIED is not recommended and it was not considered in our protocol. Lesion size was measured and IBLs were described as those focal lesions that were 3 mm or larger with sharp demarcation from surrounding tissue. Infarcts were classed as silent if they

lack stroke-like symptoms after questioning patient combined with evidence from medical records in the clinical history. In patients with prior clinical stroke/transient ischemic attack (TIA), the responsible lesions were excluded and only new lesions or when multiple were considered.

Follow-up

During the subsequent scheduled CIED check-ups, atrial stimulation/sense parameters, lead impedance, percentages of atrial and ventricular pacing, AHRE, Automatic Mode Switch episodes and noise episodes were recorded. All AHREs recorded by the devices were reviewed by two independent reviewers to assess the validity of the device-based data. In the event of any disagreement between the reviewers, a third independent reviewer made a final decision.

A clinical evaluation was also performed including symptoms, hospital/emergency department admissions, changes in treatment (antiarrhythmic and antithrombotic treatment), ECG documentation of atrial fibrillation and mortality.

Study outcomes

The goal of our study was to describe prospectively the incidence of AHRE more than 5 min compatible with atrial fibrillation in this population of hypertensive patients with dual-chamber CIED, to evaluate the presence of IBL on CT scan and to analyze the relation of both. Owing to the strong relation between atrial fibrillation and stroke/TIA, we also excluded these patients to analyze a naive subgroup of hypertensive patients, in whom theoretically no arrhythmia and no neurovascular disease were present.

Statistical analysis

Data were subjected to descriptive statistical analysis, via frequency measurements (absolute frequencies and percentages) for qualitative variables, and via means and standard deviations for quantitative variables. Univariate analysis of the quantitative variables was performed using the Student's *t* test when their distribution was normal and the Mann-Whitney U test when they were not. The qualitative variables were analyzed using the χ^2 or the Fisher exact test. Multivariate analysis with logistic regression (backward stepwise) was employed to determine whether the association between the IBL on CT scan and AHRE was influenced by the baseline characteristics of the groups (confounding factors). Interactions could not be evaluated in multivariate analysis owing to the small sample size. From the collection of baseline variables shown in Table 1, those with the potential to act as confounding factors were selected first in terms of their clinical and biological plausibility, and second in terms of the statistical criterion of Mickey excluding all those variables that in univariate analysis returned an association with the response reflected by a value of $P > 0.20$. Because of the strong relation between CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores (both statistically related to the presence of IBL on CT scan in the univariate analysis), we decided to exclude CHADS₂ score in the multivariate analysis to avoid redundant variables, maintaining CHA₂DS₂VASc score that is considered to

TABLE 1. Baseline characteristics

Baseline characteristics	Total population (n = 123)	Patients without prior history of AF or stroke/TIA (n = 78)
Age (years) (SD)	77 ± 8	75 ± 8
Sex, male (%)	70 (57)	46 (59)
Diabetes, n (%)	45 (36)	27 (34)
Tobacco, smoker (current or past) (%)	56 (45)	35 (45)
Prior significant structural heart disease, n (%)	41 (33)	26 (33)
Ischemic cardiomyopathy	29 (23)	18 (23)
Cardiac valvular prosthesis	1 (1)	1 (1)
Systolic dysfunction (EF<50%)	14 (11)	9 (11)
Left ventricle hypertrophy (>13 mm)	7 (6)	5 (6)
History of heart failure, n (%)	16 (13)	8 (10)
History of atrial fibrillation, n (%)	35 (28)	—
Prior stroke/TIA, n (%)	25 (20)	—
Chronic kidney disease, n (%)	34 (27)	15 (19)
CHADS ₂ score (SD)	2.6 ± 1.1	2.1 ± 0.7
CHA ₂ DS ₂ VASc score (SD)	4.3 ± 1.4	3.7 ± 1.1
Treatment, n (%)		
ACE inhibitors/ARB	98 (80)	63 (80)
βblockers	44 (36)	25 (32)
Statins	72 (59)	43 (55)
Aspirin	59 (48)	42 (53)
Clopidogrel	9 (7)	4 (5)
Anticoagulation	33 (27)	2 (2)
Antiarrhythmics	25 (20)	2 (2)

Continuous variables are presented as median ± SD. Categorical variables are presented as number (percentage). ACE, angiotensin-converting enzyme; AHRE, atrial high-rate episode; ARB, angiotensin receptor blocker; TIA, transient ischemic attack.

provide a better thromboembolic risk stratification. Therefore, the variables included in the multivariate analysis performed in the overall study population were age, CHA₂DS₂VASc score, small vessel disease on CT scan, history of prior atrial fibrillation, prior stroke/TIA and AHRE more than 5 min. The variables included in the multivariate analysis performed in the subgroup of patients without prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA were age, CHA₂DS₂VASc score, small vessel disease and AHRE more than 5 min. The magnitude of the effects of the variables was expressed in the form of odds ratio (OR) and 95% confidence limits (95% confidence interval).

RESULTS

Patients' characteristics

From February 2012 to December 2015, 123 consecutive hypertensive patients (70 men, 57%) were enrolled in the study. We included 112 pacemakers (91%), five ICDs (4%) and six CRTs (5%). The indications for pacemaker implantation were sinus node disease in 43 patients (34%), AV block in 41 patients (33%) and symptomatic conduction disturbances in 28 patients (23%). The mean age was 77 ± 8 years (range 47–94). In 82 patients (67%), there was no evidence of underlying significant structural heart disease. Left ventricle systolic dysfunction was present in all patients with ICD and CRT devices (11 patients) and in three patients with pacemaker (with no criteria for ICD or CRT implantation). Prior history of paroxysmal atrial fibrillation was present in 35 patients (28%) and prior stroke/TIA in 25 patients (20%). Seventy-eight patients (63%) had no prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA. Mean CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores were 2.6 ± 1.1 and 4.3 ± 1.4,

respectively, reflecting a moderately high expected stroke risk. The baseline characteristics of the study population are provided in Table 1. Anticoagulation was present in 33 patients (27%) of total population and only in two patients of the group of 78 patients without history of atrial fibrillation or stroke (the indication for anticoagulation in these two cases was cardiac valvular prosthesis and prior pulmonary embolism, respectively).

Atrial high-rate episode in cardiac implantable electronic device follow-up

After a mean follow-up of 15 ± 9 months, 46 patients (37%) showed at least one AHRE more than 5 min. Episodes last 5 min–1 h in eight patients, 1–12 h in 20 patients, 12–24 h in seven patients and more than 24 h in 11 patients. Patients with AHRE were more likely to have a history of paroxysmal atrial fibrillation than patients without AHRE ($P=0.04$). After excluding patients with prior atrial fibrillation and stroke/TIA, there were no statistical differences related to the presence of AHRE attending to baseline characteristics Table 2.

Brain computed tomography scan findings

Brain CT scans were evaluated as completely normal in 48 patients (39%). Thirty-four patients (27%) presented one or more small silent IBLs. Among these patients, 13 patients (38%) had prior history of atrial fibrillation and 15 patients (44%) had prior stroke/TIA. On the contrary, 15 patients (44%) had none of both antecedents Table 3.

The presence of IBL on CT scan was significantly related to older patients, prior history of stroke/TIA, higher CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores and the presence of AHRE

TABLE 2. Atrial high-rate episode in cardiac implantable electronic device follow-up

	Total population (n = 123)			Patients without prior history of AF or stroke/TIA (n = 78)		
	46 (37)			25 (32)		
AHRE during follow-up, n (%)						
	AHRE	No AHRE	P	AHRE	No AHRE	P
Age (SD)	78 ± 7	77 ± 8	0.36	76 ± 7	75 ± 9	0.36
Male n (%)	24 (52%)	46 (60%)	0.41	14 (56%)	32 (60%)	0.71
Diabetes n (%)	15 (32%)	30 (39%)	0.47	8 (32%)	19 (36%)	0.73
CHADS ₂ score (SD)	2.6 ± 1.1	2.7 ± 1.1	0.64	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.8	0.43
CHA ₂ DS ₂ VASc score (SD)	4.3 ± 1.3	4.3 ± 1.5	0.96	3.7 ± 1.1	3.8 ± 1.2	0.75
Structural heart disease n (%)	13 (28%)	28 (36%)	0.35	7 (28%)	19 (36%)	0.49
History of heart failure n (%)	6 (13%)	10 (13%)	0.99	1 (4%)	7 (13%)	0.21
History of AF n (%)	18 (39%)	17 (22%)	0.04	—	—	—
Prior stroke/TIA n (%)	10 (22%)	15 (20%)	0.79	—	—	—
Chronic kidney disease n (%)	12 (26%)	22 (28%)	0.76	5 (20%)	10 (19%)	0.90
Small vessel disease n (%)	24 (52%)	39 (50%)	0.87	11 (44%)	21 (40%)	0.71
Ischemic brain lesions n (%)	18 (39%)	16 (21%)	0.02	8 (32%)	7 (13%)	0.04

Continuous variables are presented as median ± SD. Categorical variables are presented as number (percentage). AF, atrial fibrillation; AHRE, atrial high-rate episode; CIED, cardiac implantable electronic device, TIA, transient ischemic attack.

more than 5 min. There were no differences related to the duration of the AHRE in patients with and without IBL. In the subgroup of 78 patients without prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA, 15 patients showed silent IBL: eight patients in the group of 25 patients showing AHRE more than 5 min (32%) and seven patients in the group of 53 patients without AHRE (13%), $P < 0.05$.

The results of the univariate analysis are shown in Table 4. The presence of IBL on CT scan was associated with the age, CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc scores and prior history of stroke/TIA. The presence of AHRE more than 5 min was associated with an increased risk of IBL in both overall population [OR 2.45 (1.09 ± 5.50; $P < 0.05$)] and patients without prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA [OR 3.09 (0.97 ± 9.83; $P < 0.05$)].

Multivariable analysis demonstrated that the presence of AHRE more than 5 min [hazard ratio 3.05 (1.19–7.81; $P < 0.05$)] and history of prior stroke/TIA [hazard ratio 5.43 (1.94–15.17; $P = 0.001$)] were independent predictors of IBL in overall population. In the subgroup of patients without prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA,

AHRE more than 5 min was also an independent predictor of IBL [hazard ratio 4.00 (1.14–13.96; $P < 0.05$)].

During the follow-up, new diagnosed atrial fibrillation was documented on ECG in nine patients. In all of them, atrial fibrillation was asymptomatic and was detected in routine check-ups. Atrial fibrillation was correctly identified and registered as AHRE in the CIED in all of them.

DISCUSSION

Hypertension and atrial fibrillation are very prevalent cardiovascular diseases, commonly seen together [15–17]. Considering the fact that frequency of these medical conditions is constantly increasing because of human life extension, atrial fibrillation in hypertensive patients will be one of the major risks of cardiovascular morbidity and mortality in the future [1]. On the contrary, population aging and broader indications for the implant of CIED are the main reasons for the continuous increase in the use of pacemakers, ICD and CRT devices in United States and Europe [18,19]. Therefore, a great proportion of patients

TABLE 3. Brain computed tomography scan findings

Brain CT-scan findings	Total population (n = 123)			Patients without prior history of AF or stroke/TIA (n = 78)		
	63 (51)			32 (41)		
Small vessel disease, n (%)						
Ischemic brain lesions, n (%)	34 (27)			15 (19)		
	IBL	No IBL	P	IBL	No IBL	P
Age (SD)	80 ± 6	76 ± 8	0.02	77 ± 5	75 ± 9	0.39
Male n (%)	21 (62%)	49 (55%)	0.50	11 (73%)	35 (55%)	0.20
Diabetes n (%)	16 (47%)	29 (32%)	0.13	7 (47%)	20 (32%)	0.27
CHADS ₂ score (SD)	3.2 ± 1.1	2.4 ± 1.0	<0.05	2.3 ± 0.5	2.1 ± 0.8	0.29
CHA ₂ DS ₂ VASc score (SD)	4.9 ± 1.1	4.0 ± 1.4	<0.05	4.0 ± 0.7	3.7 ± 1.2	0.43
Structural heart disease n (%)	11 (32%)	30 (33%)	0.88	6 (40%)	20 (32%)	0.54
History of heart failure n (%)	2 (6%)	14 (15%)	0.14	1 (7%)	7 (11%)	0.61
History of AF n (%)	13 (38%)	22 (24%)	0.13	—	—	—
Prior stroke/TIA n (%)	15 (44%)	10 (11%)	<0.05	—	—	—
Chronic kidney disease n (%)	11 (32%)	23 (26%)	0.47	3 (20%)	12 (19%)	0.93
AHRE > 5 min, n (%)	18 (53%)	28 (31%)	0.02	8 (53%)	17 (27%)	0.04

Continuous variables are presented as median ± SD. Categorical variables are presented as number (percentage). AF, atrial fibrillation; AHRE, atrial high-rate episode; CT, computed tomography; IBL, ischemic brain lesions, TIA, transient ischemic attack.

TABLE 4. Risk of ischemic brain lesions on computed tomography-scan

Overall study population	OR	CI 95%	P value
Age	1.06	(1.01–1.13)	0.03
Sex (male)	1.31	(0.58–2.95)	0.50
CHADS score	1.98	(1.36 ± 2.88)	<0.001
CHADSVASc score	1.57	(1.15 ± 2.12)	<0.001
Diabetes	1.83	(0.82 ± 4.11)	0.13
Tobacco, smoker (current or past)	1.36	(0.89 ± 2.06)	0.14
Structural heart disease	0.94	(0.40 ± 2.18)	0.88
History of heart failure	0.33	(0.07 ± 1.55)	0.16
History of stroke/TIA	6.15	(2.39 ± 15.83)	<0.001
History of AF	1.88	(0.81 ± 4.37)	0.14
Chronic kidney disease	1.37	(0.58 ± 3.24)	0.47
Small vessel disease	2.14	(0.94 ± 4.86)	0.06
AHRE > 5 min	2.45	(1.09 ± 5.50)	<0.05
Patients without prior history of AF or stroke/TIA			
Age	1.03	(0.95–1.11)	0.38
Sex (male)	2.20	(0.63–7.66)	0.21
CHADS score	1.46	(0.71 ± 2.99)	0.29
CHADSVASc score	1.21	(0.75 ± 1.96)	0.42
Diabetes	1.88	(0.59 ± 5.91)	0.27
Tobacco, smoker (current or past)	1.33	(0.73 ± 2.43)	0.34
Structural heart disease	1.43	(0.44 ± 4.57)	0.54
History of heart failure	0.57	(0.06 ± 5.03)	0.61
Chronic kidney disease	1.06	(0.25 ± 4.36)	0.93
Small vessel disease	2.60	(0.82 ± 8.26)	0.10
AHRE > 5 min	3.09	(0.97 ± 9.83)	0.05

AF, atrial fibrillation; AHRE, atrial high-rate episode; TIA, transient ischemic attack.

receiving CIED share comorbidities (age, hypertension, heart disease...) also associated with an increased rate for atrial fibrillation.

Atrial fibrillation increases significantly the risk for stroke and mortality [2]. In at least one-third of patients, atrial fibrillation is associated with no obvious symptoms or noticeable degradation of quality of life. Therefore, the initial manifestation of this 'silent' atrial fibrillation could be a thromboembolic event [4]. About 30% of patients presenting with strokes present atrial fibrillation previously unrecognized [8]. MRI studies revealed that up to 40% of patients with atrial fibrillation had one or many silent cerebral infarcts [9]. Furthermore, atrial fibrillation has been reported to be associated with substantial cognitive deterioration, even in the absence of a history of stroke and obvious defects on CT scan [20]. Improvements in prevention and early diagnosis techniques are needed to identify these silent episodes of paroxysmal atrial fibrillation.

CIED diagnostics accurately detects AHRE when the atrial rate exceeds the programmed arrhythmia detection rate during a programmable number of beats. Multiple studies have reported that AHRE more than 200–250 beats per minute and more than 5 min in duration had a high correlation with atrial tachyarrhythmias validated by simultaneous stored intracardiac electrograms [21–23]. But, even more important is to assess the clinical significance of these episodes. A substudy of the MDe Selection Trial reported that AHRE lasting at least 5 min predicted a higher incidence of the composite outcome of death and nonfatal stroke [11]. The TRENDS study was a prospective, multicenter observational study that enrolled 2486 patients after

CIED implantation, all above 65 years old and with at least one risk factor for stroke based on CHADS₂ score, with and without prior history of atrial fibrillation. TRENDS showed that atrial tachycardia/atrial fibrillation burden (defined as the longest total atrial tachycardia/atrial fibrillation duration on any given day during the prior 30-day period) of at least 5.5 h appeared to confer a doubling of thromboembolic risk (HR 1.8). The risk remained increased after adjustment for other risk factors, including HBP [12]. Finally, the ASSERT trial was a similar prospective, multicenter observational trial designed to examine the relationship between AHRE more than 190 bpm lasting more than 6 min and ischemic stroke or systemic embolism. Investigators enrolled 2580 hypertensive patients aged above 65 years who were monitored over 3 months for subclinical atrial fibrillation (i.e. AHRE) and then followed for an average of 2.5 years to assess the primary outcome. In total, 261 (10%) patients experienced AHRE within the first 3 months. Among these patients, the primary endpoint occurred at a rate of 1.69% annually, with ischemic stroke occurring at 1.59%. Early AHRE predicted ischemic stroke or systemic embolism during follow-up (HR 2.49), and remained predictive even after adjustment for other risk factors [13].

Modern CT scan and MRI techniques have shown that infarcts can result in injury to the brain even in the absence of symptoms [24]. Silent IBLs are frequently seen in asymptomatic patients with atrial fibrillation and HBP [25,26]. Recent studies have shown that cortical/subcortical and deep white matter silent cerebral infarcts are more frequent in atrial fibrillation patients compared with control individuals and CHADS₂ score was an effective scheme not only in stroke risk but also in risk of silent cerebral infarct [27].

Moreover, brief episodes of subclinical atrial fibrillation (<48 h) documented by Holter monitoring have been associated with a significantly increased risk of silent cerebral infarct and stroke [28].

Our data show that a high proportion of hypertensive patients present AHRE more than 5 min during the follow-up, especially in those with previous paroxysmal atrial fibrillation as well as in a high proportion of patients in whom atrial fibrillation has not been documented yet (32%). As we have mentioned before, these data are consistent with data from ASSERT trial that evaluated pacemaker patients with HBP but no history of atrial fibrillation [13]. This trial showed that AHREs were related to a higher risk of symptomatic events (stroke or systemic embolism). Our data also reflect that the presence of AHRE is associated with a higher incidence of silent IBL on CT scan clinically asymptomatic (39 vs. 21% in overall population and 32 vs. 13% in patients without prior history of atrial fibrillation or stroke/TIA, $P < 0.05$), reflecting the real potential embolic risk. Apart from age, hypertension and small-vessel disease are the most widely accepted risk factors strongly associated with silent IBL in most studies [24]. Our findings were consistent with all these studies showing an increased risk of silent IBL on CT scan in older patients, in patients with higher CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores, patients with previous stroke/AIT. . . But, our data also showed that the presence of AHRE more than 5 min in this selected population of hypertensive patients with CIED was an independent risk factor associated with silent IBL detected on CT scan, both in overall population and in patients without prior atrial fibrillation.

Despite the increased stroke risk attributed, AHREs represent a 'gray zone' where management recommendations are lacking. Our findings favor to consider these AHREs as documented episodes of silent atrial fibrillation and to evaluate different management alternatives attending to the individual stroke risk. The particular characteristics of our patients (HBP and aged population) increase both CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores and favor anticoagulation. But, the routinary use of anticoagulation for AHRE is unclear and challenging in the absence of randomized studies. Further studies are needed to establish the role of this therapy in this concrete scenario. Future guidelines should also deal with this peculiar atrial fibrillation scenario to make professionals, who routinely perform CIED follow-ups, aware of these relevant episodes.

Limitations

The present study has the limitations related to observational single center studies. On the contrary, we included a 'real-life' highly reproducible CIED population in which an exhaustive evaluation of the CIED diagnostic reports has been performed and wherein brain CT scan was blindly analyzed. Although we included hypertensive patients on medical treatment, there was no surveillance of the grade of blood pressure control and the influence of this variable was not evaluated.

We included only St. Jude Medical devices to homogenize the parameters programmed and the detection

algorithms that could differ in devices from other companies. In any case, our results are translatable to the great majority of CIED that use similar detection criteria based on a determined atrial rate during a determined period.

As we mentioned previously, sensitivity for infarct detection is better for MRI compared with CT, particularly for small lesions located in the basal ganglia. Therefore, our data regarding the thromboembolic risk associated with AHRE based on the detection of IBL using CT scan could be underestimated. This aspect makes our results more clinically relevant and more demanding for management recommendations.

In conclusion, AHREs compatible with silent atrial fibrillation are really prevalent in hypertensive patients receiving dual chamber CIED, especially in those with previously documented atrial fibrillation, as well as in those patients with no history of atrial fibrillation. The presence of AHRE has been associated with a high risk of stroke and systemic embolism, but our data also show that this population of hypertensive patients also presents a higher incidence of silent IBL on CT scan reflecting a more real perspective of the embolic risk these patients are exposed to. Further studies evaluating management recommendations of these AHREs are highly needed.

ACKNOWLEDGEMENTS

Conflicts of interest

All authors declare no conflicts of interest, no financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) the work presented.

REFERENCES

1. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, *et al.* Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:239–252.
2. Cooper JM, Katcher MS, Orlov MV. Implantable devices for the treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346:2062–2068.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983–988.
4. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4:369–382.
5. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:183–187.
6. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP Jr, Go AS, Halperin JL, Kerr CR, *et al.* American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation); American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical data standards. *Circulation* 2004; 109:3223–3243.
7. Lin H-J, Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, D'Agostino RB. Newly diagnosed atrial fibrillation and acute stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1995; 26:1527–1530.
8. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987; 18:1098–1100.

Unmasking atrial fibrillation in high blood pressure patients

9. Feinberg WN, Seeger JF, Carmody RF, Anderson DC, Hart RG, Pearce LA. Asymptomatic cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1988; 19:955–957.
10. Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:424–429.
11. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, *et al.* MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614–1619.
12. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, *et al.* The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:474–480.
13. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, *et al.* ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120–129.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34:2159–2219.
15. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. What do we actually know about the relationship between arterial hypertension and atrial fibrillation? *Blood Press* 2014; 23:81–88.
16. O'Neal WT, Soliman EZ, Qureshi W, Alonso A, Heckbert SR, Herrington D. Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9:191–196.
17. Boyd AC, Eshoo S, Richards D, Thomas L. Hypertension accelerates the 'normal' aging process with a premature increase in left atrial volume. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7:149–156.
18. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, *et al.* HRS/EHRA expert consensus on the monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations. *Europace* 2008; 10:707–725.
19. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al.* 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013; 15:1070–1118.
20. Ott A, Breteler MM, De Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28:316–321.
21. Nowak B. Pacemaker stored electrograms: teaching us what is really going on in our patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:838–849.
22. Seidl K, Meisel E, VanAgt E, Ottenhoff F, Hess M, Hauer B, *et al.* Is the atrial high rate episode diagnostic feature reliable in detecting paroxysmal episodes of atrial tachyarrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:694–700.
23. Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Pacemaker diagnostics: a critical appraisal of current technology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:76–98.
24. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: asystematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6:611–619.
25. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, *et al.* Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92:2178–2182.
26. Dahlöf B. Preventing stroke in hypertensive patients at risk. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2:S38–S45.
27. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21:310–317.
28. Marfella R, Sasso FC, Siniscalchi M, Cirillo M, Paolisso P, Sardù C, *et al.* Brief episodes of silent atrial fibrillation predict clinical vascular brain disease in type 2 diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:525–530.

Reviewers' Summary Evaluations

Reviewer 1

Silent atrial fibrillation (AF) represents a real clinical challenge since it has similar cardiovascular morbidity and mortality as symptomatic atrial fibrillation. Awareness and treatment of those patients (including the use of oral anticoagulants) is of paramount importance. This study underlines the fact that silent AF is not a rare phenomenon and provides at least one marker for detection. The presence of atrial high rate episodes. The correlation of atrial fibrillation with arterial hypertension has been observed in many studies and the search for silent AF (especially in patients at high risk of AF development) may further improve prognosis in those patients.

Reviewer 2

The study aimed at analyzing the relationship between silent atrial fibrillation (AF) detected as heart rate episodes (AHRE >5 min) and silent cerebral infarcts (SCI) in 123 elderly hypertensive patients with cardiac implantable electronic devices (CIED). Silent AF episodes were detected in 37% of patients and multivariate analysis showed that the presence of silent AF (OR 3.05 [1.19–7.81]; $P < 0.05$) significantly predicted SCI even in those without prior history of clinical AF, stroke or TIA. The high prevalence of silent AF observed in elderly patients with CIED may have clinical and therapeutic implications, due to the high risk for silent brain infarcts and embolic stroke in these patients. The study has two main limitations: the observational design and the use of CT-scan, much less sensitive than MRI, to detect silent brain infarcts probably resulting in an underestimation of silent brain disease and, consequently, of the stroke risk.

Circulation

circ.ahajournals.org

Circulation. 2014; 130:A12602

Abstracts and presentations are embargoed for release at date and time of presentation or time of AHA/ASA news event. Failure to honor embargo policies (<http://newsroom.heart.org/newsmedia/embargo-policy>) will result in the abstract being withdrawn and barred from presentation.

Core 4. Heart Rhythm Disorders and Resuscitation Science

Session Title: Arrhythmia: Clinical Electrophysiology, Diagnosis and Risk Stratification

Abstract 12602: Silent Ischemic Brain Lesions Related to the Presence of Atrial High Rate Episodes in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices

Juan Benezet-Mazuecos; Jose Manuel Rubio; Jose Antonio Iglesias; Juan Jose de la Vieja; Soraya Calle; Marcelino Cortes; Miguel Angel Quiñones; Pepa Sanchez-Borque; Jeronimo Farre

+ Author Affiliations

Abstract

Introduction: The enhanced monitoring capabilities of cardiac implantable electronic devices (CIED) have revealed that a large proportion of patients present silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHRE).

Hypothesis: AHRE >5min have been linked to increased risk of clinical stroke, but a high proportion of ischemic brain lesions could be subclinical and thromboembolic risk underestimated. Cranial CT-scan can detect silent lesions to determine the real risk these patients are exposed to.

Methods: We analyzed prospectively the incidence of AHRE > 5 min compatible AF in patients in sinus rhythm with dual chamber cardiac devices and the presence of ischemic brain lesions on CT-scan.

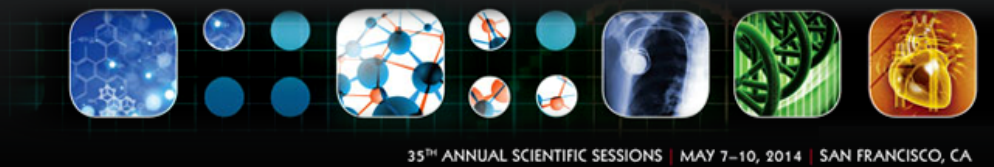
Results: 125 patients (54% men, aged 75 ± 10 years) were evaluated. Mean CHADS2 and CHA2DS2VASc scores were 2,3 ± 1,4 and 4,0 ± 1,7 respectively. History of AF was present in 27 patients (21%). After 12 months, 40 patients (32%) showed at least one AHRE >5min. Patients with AHREs were more likely to have history of AF (40% vs 13%). CT-scan showed silent ischemic brain lesions in 32 (25%). The presence of silent infarcts was significantly related to older patients, prior history of AF or stroke/TIA, higher CHADS2 or CHA2DS2VASc scores, small vessel disease and the presence of AHRE >5min. Table. Multivariable analyses demonstrated that the presence of AHRE >5min was an independent predictors for silent ischemic lesions in overall population (OR 3.39 [1.12 – 10.25; p < 0,05]) but also in patients without prior history of AF or stroke/TIA (OR 9.64 [1.86 – 50.02; p < 0,05]).

Conclusions: CIED can accurately detect AF as AHRE. AHRE were independently associated to a higher incidence of silent ischemic brain lesions on CT-scan. Moreover, patients without history of AF or stroke/TIA presenting AHRE showed a higher risk for silent ischemic brain lesions. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Characteristics of the patients according to brain-CT scan findings			
Baseline Characteristics	Normal CT-scan (n=93)	Ischemic brain lesions (n=32)	p value
Age, y (SD)	73.9 ± 10.4	79.6 ± 6.4	0.001
Sex, male (%)	49 (52.7)	19 (59.4)	0.328
Hypertension, n (%)	74 (79.6)	28 (87.5)	0.236
Diabetes, n (%)	28 (30.1)	12 (37.5)	0.287
Prior structural heart disease, n (%)	25 (26.9)	12 (37.5)	0.181
History of Heart Failure, n (%)	13 (14.0)	2 (6.2)	0.203
History of Atrial Fibrillation, n (%)	15 (16.1)	12 (37.5)	0.013
Prior stroke/TIA, n (%)	9 (9.7)	16 (50.0)	<0.001
Chronic kidney disease, n (%)	20 (21.5)	9 (28.1)	0.296
CHADS ₂ score	2.0 ± 1.2	3.3 ± 1.3	<0.001
CHA ₂ DS ₂ VASc score	3.7 ± 1.6	5.0 ± 1.3	<0.001
Treatment, n (%)			
Aspirin	39 (41.9)	20 (62.5)	0.035
Anticoagulation	17 (18.3)	10 (31.2)	0.101
Antiarrhythmics	8 (8.6)	10 (31.2)	0.003
Presence of small vessel disease on CT-scan	35 (37.6)	20 (62.5)	0.013
AHRE at 12 months	24 (25.8)	16 (50.0)	0.011

Continuous variables are presented as median ± SD. Categorical variables are presented as number (percent). AHRE indicates atrial high rate episode; TIA, transient ischemic attack.

Key Words:
Atrial fibrillation
Stroke

[Home](#)[Library](#)[Product Details](#)[FAQs](#)[Contact](#)[CME](#)[Home](#) [Meetings](#) [Tracks](#) [Sessions](#) [Presentations](#) [Presentation Detail](#)

Ischemic brain lesions on CT-scan related to the presence of atrial high rate episodes compatible with silent atrial fibrillation in patients with dual-chamber cardiac devices.

Access this presentation

HRS Meeting Name

Heart Rhythm On Demand 2014

Presenter(s)

Juan Benezet-Mazuecos, MD

Track

Cardiovascular Implantable
Electronic Devices

Symposium/Session Title

Device Recorded Atrial
Fibrillation and Stroke: Insight
from Recent Trials

Session Date and Time

Thursday, May 8, 2014, 1:30 PM

Lecture ID

6079

Abstract

Background: The enhanced monitoring capabilities of cardiac devices have revealed that a large proportion of patients have unsuspected silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHRE). AHRE > 5 min have been linked to increased risk of clinical stroke. A high proportion of ischemic brain lesions could be subclinical.

Methods: We analyzed prospectively the incidence of AHRE > 5 min compatible with AF in patients in sinus rhythm with dual-chamber cardiac devices and the presence of ischemic brain lesions on CT-scan.

Results: We included 154 patients (56% men) aged 74 ± 10 years. Mean follow-up of 15 ± 5 months. Mean CHADS and CHADSVASc scores were 2.2 ± 1.2 and 3.8 ± 1.6 respectively. History of AF was present in 39 patients (25%). Cranial CT-scan was performed in 96 patients (64%) and showed ischemic lesions in 27 patients (28%). Univariate analysis (Table). Multivariate analysis showed that CHADSVASc score (OR 2.28 [1.54 - 3.38; $p < 0.001$]) and AHRE (OR 3.06 [1.01 - 9.33; $p < 0.05$]) were independent predictors of ischemic brain lesions. These results were also consistent in patients without history of previous AF (75%) where multivariate analysis showed that the presence of ischemic lesions was associated again to CHADSVASc score (OR 2.42 [1.47 - 3.98; $p < 0.001$]) and AHRE (OR 8.98 [1.86 - 43.26; $p < 0.05$]).

Conclusions: Cardiac devices can accurately detect episodes of silent AF as AHRE. Silent AF has the same prognostic impact as symptomatic AF. The presence of AHRE was associated to a higher incidence of ischemic brain lesions on CT-scan. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Table. Univariate analysis.

Ischemic brain lesions in Study population			
	OR	CI	P
Age	1.10	(1.02 - 1.19)	<0.05
Sex (male)	0.96	(0.39 - 2.35)	0.93
CHADS score	2.57	(1.62 ± 4.06)	<0.001
CHADSVASc score	2.19	(1.49 ± 3.20)	<0.001
High blood pressure	2.03	(0.53 ± 7.74)	0.29
Diabetes	1.44	(0.56 ± 3.68)	0.44
Structural heart disease	1.57	(0.62 ± 3.95)	0.33
History of heart failure	0.53	(0.10 ± 2.64)	0.44
History of Stroke/TIA	9.75	(3.15 ± 30.10)	<0.001
History of AF	3.47	(1.24 ± 9.71)	<0.05
Chronic kidney disease	2.00	(0.71 ± 5.62)	0.18
AHRE	2.27	(0.88 ± 5.88)	0.08
Ischemic brain lesions in patients without history of AF			
	OR	CI	P
Age	1.09	(1.01 - 1.18)	<0.05
Sex (male)	2.74	(0.80 - 9.40)	0.10
CHADS score	2.08	(1.27 ± 3.42)	<0.05
CHADSVASc score	1.83	(1.22 ± 2.75)	<0.05
High blood pressure	1.45	(0.36 ± 5.79)	0.59
Diabetes	1.34	(0.43 ± 4.22)	0.60
Structural heart disease	2.19	(0.72 ± 6.64)	0.16
History of heart failure	0.67	(0.07 ± 6.20)	0.72
History of Stroke/TIA	5.89	(1.52 ± 22.77)	<0.05
Chronic kidney disease	1.50	(0.40 ± 5.59)	0.53
AHRE	3.43	(1.05 ± 11.17)	<0.05

Ischemic brain lesions on CT-scan related to atrial high rate episodes compatible with silent atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices

Authors:

J. Benezet Mazuecos¹, J.M. Rubio¹, M. Cortes¹, J.A. Iglesias¹, J.J. De La Vieja¹, S. Calle¹, E. Aguado¹, M.A. Quinones¹, P. Sanchez-Borque¹, J. Farre¹, ¹Foundation Jimenez Diaz - Madrid - Spain,

Topic(s):

Stroke

Citation:

European Heart Journal (2014) 35 (Abstract Supplement), 179

Background: The enhanced monitoring capabilities of cardiac implantable electronic devices (CIED) have revealed that a very large proportion of patients have unsuspected silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHRE). The presence of AHRE >5 min have been linked to increased risk of clinical stroke and systemic embolism. A high proportion of ischemic brain lesions could be subclinical.

Methods: We analyzed prospectively the incidence of AHRE >5 min compatible with AF in patients in sinus rhythm with dual chamber CIED and the presence of ischemic brain lesions on CT-scan.

Results: 154 patients (56% men) aged 74±10 years were evaluated during a mean follow-up of 15±5 months. Mean CHADS and CHADSVASc scores were 2,2±1,2 and 3,8±1,6 respectively. History of AF was present in 39 patients (25%). Cranial CT-scan was performed in 96 patients (64%), it was normal in 69 patients (72%) and it showed ischemic lesions in 27 (28%). Univariate analysis results are shown in the Table. Multivariate analysis showed that CHADSVASc score (OR 2.28 [1.54 - 3.38; p<0.001]) and the presence of AHRE (OR 3.06 [1.01 - 9.33; p<0.05]) were independent predictors of ischemic brain lesions. These results were also consistent in patients without history of previous AF (75%) where multivariate analysis showed that the presence of ischemic brain lesions was associated again to CHADSVASc score (OR 2.42 [1.47 - 3.98; p<0.001]) and AHRE (OR 8.98 [1.86 - 43.26; p<0.05]).

Conclusions: CIED can accurately detect episodes of silent AF as AHRE. The presence of AHRE was associated to a higher incidence of ischemic brain lesions on CT-scan. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present

Table 1. Univariate analysis. Ischemic brain lesions in study population

	OR	CI	P
Age	1.10	(1.02–1.19)	<0.05
CHADS score	2.57	(1.62±4.06)	<0.001
CHADSVASc score	2.19	(1.49±3.20)	<0.001
History of Stroke/TIA	9.75	(3.15±30.10)	<0.001
History of AF	3.47	(1.24±9.71)	<0.05
AHRE	3.43	(1.05±11.17)	<0.05

Atrial high rate episodes and silent ischemic brain lesions in patients with cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation embolic risk

Authors:

J. Benezet Mazuecos¹, J.A. Iglesias¹, M. Cortes¹, J.M. Rubio¹, J.J. De La Vieja¹, P.P. Perez¹, M.A. Quinones¹, P. Sanchez-Borque¹, J. Farre¹, ¹Foundation Jimenez Diaz - Madrid - Spain,

Topic(s):

Atrial fibrillation (AF)

Citation:

European Heart Journal (2015) 36 (Abstract Supplement), 165

Background: Cardiac implantable electronic devices (CIED) monitoring reveal that many patients present silent atrial fibrillation (AF) detected as atrial high rate episodes (AHRE). AHRE >5 min have been linked to increased risk of clinical stroke, but a high proportion of ischemic brain lesions (IBL) could be subclinical and thromboembolic risk underestimated.

Purpose: CT-scan can detect silent IBL to determine the real risk these patients are exposed to.

Methods: We included patients with CIED and no history of AF or stroke. It was analyzed prospectively the incidence of AHRE >5 min compatible AF and the presence of IBL on CT-scan.

Results: 110 patients (59% men, aged 74±9 years) were evaluated. Mean CHADS and CHADSVASc scores were 1.8±0.9 and 3.3±1.3 respectively. After a mean follow-up of 16±10 months, 33 patients (30%) showed at least one AHRE >5 min. Cranial CT-scan showed silent IBL in 19 patients (17.3%). The presence of silent IBL was significantly related to the presence of AHRE <5 min (Table). Multivariable analyses demonstrated that the presence of AHRE was an independent predictor for silent IBL in patients without prior history of AF or stroke (OR 3.12 [1.06–9.20; p<0.05]).

Conclusions: AHRE were independently associated to a higher incidence of silent IBL on CT-scan. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Table 1. Risk of ischemic brain lesions on CT-scan in patients without prior history of AF or Stroke/TIA

	OR	95% CI	p value
Age	1.04	(0.97–1.11)	0.18
Sex (male)	2.19	(0.73–6.61)	0.16
CHADS score	1.63	(0.94±2.83)	0.08
CHADSVASc score	1.33	(0.91±1.94)	0.13
High blood pressure	2.71	(0.58±12.66)	0.20
Diabetes	1.54	(0.54±4.35)	0.41
Structural heart disease	1.62	(0.57±4.61)	0.35
History of heart failure	1.08	(0.06±4.25)	0.53
Chronic kidney disease	0.87	(0.22±3.37)	0.85
Small vessel disease	2.10	(0.77±5.72)	0.14
AHRE >5 min	3.28	(1.18±9.08)	<0.05

Atrial lead characteristics, time from implantation and atrial high rate episodes compatible with silent atrial fibrillation: an unintentionally provoked situation?

Authors:

J. Benezet Mazuecos¹, J.A. Iglesias¹, A. Del Rio Lechuga², M. Cortes¹, J.J. De La Vieja¹, P.P. Perez¹, J.M. Rubio¹, M.A. Quinones¹, P. Sanchez-Borque¹, J. Farre¹, ¹Foundation Jimenez Diaz - Madrid - Spain, ²Hospital General Jerez de la Frontera - Jerez de la Frontera - Spain,

Topic(s):

Antibradycardia pacing

Citation:

European Heart Journal (2015) 36 (Abstract Supplement), 222

Introduction: Identification of atrial fibrillation (AF), even in the absence of symptoms, is crucial to permit an early intervention avoiding thromboembolic events as first symptom. Multiple studies have shown that atrial high rate episodes (AHREs) detected in cardiac implantable electronic devices (CIED) are related to an increased risk of stroke. Our group has also reported that AHREs are independently associated to a higher incidence of silent ischemic brain lesions (IBL) on CT-scan.

Purpose: To evaluate the relation between AHREs occurrence and time from atrial lead implantation and type of lead fixation used.

Methods: We analyzed prospectively the incidence of AHREs >5 min compatible AF and the presence of IBL on CT-scan in patients with dual-chamber CIED and no history of AF attending to time from implantation (≤ 3 months vs. >3 months from implantation) and the type of atrial lead used (active vs. passive vs. VDD).

Results: We evaluated 124 consecutive patients (62% men, aged 74 ± 10 year-old) during a mean follow-up of 20 ± 6 months. Mean CHADS2 and CHA2DS2VASc scores were 2.0 ± 1.1 and 3.6 ± 1.5 , respectively. CIED included 110 pacemakers, 91 DDD (73%) and 19 VDD (15%), and 14 CDI/CRT devices (12%). Time from implantation was ≤ 3 months in 89 patients (72%) and >3 months in 35 (28%). 30 patients (33%) from ≤ 3 months implantation group (10 patients (11%) at 3 months of follow-up and 28 (31%) over the 3 first months) and 14 patients (40%) from >3 months group (4 (11%) and 12 patients (34%) respectively) showed AHREs; $p=ns$. The type of fixation used was active in 64 patients (52%), passive in 41 (33%) and VDD leads in 19 (15%). AHREs were detected in 1 VDD patient (5%) and in 13 atrial lead patients (12%) at 3 months of follow-up and in 6 (31%) and 34 patients (32%) respectively over the 3 first months; $p=ns$. AHREs were present in 5 passive fixation patients (12%) and 8 active fixation patients (12.5%) at 3 months and in 17 (41%) and 17 patients (26%) respectively after; $p=ns$. In this population, the presence of IBL on CT-scan was related with the presence of AHRE >5 min (OR 3.7 [1.5 - 9.1; $p < 0.05$]) but not with the time from implantation, the CIED implanted or the atrial electrode used.

Conclusions: CIED can accurately detect AHREs compatible with silent AF. These AHRE are really prevalent in patients receiving CIED and has been associated to worse outcomes including a higher incidence of silent ischemic brain lesions on CT-scan. Our data show that these episodes are not related with the type of atrial lead used and time from implantation.

In vitro, UCP2 gene silencing in renal mesangial cells led to increased rate of reactive oxygen species generation, increased inflammation, increased apoptosis and necrosis, and reduced cell vitality.

In conclusion, high-salt diet downregulates the antioxidant UCP2-dependent mechanism in kidneys of SHRsp, but not of stroke-resistant SHR. UCP2 appears to be a key protein for prevention of oxidative stress damage in the kidneys.

Keywords: UCP2; stroke-prone spontaneously hypertensive rat

P-253

Unmasking silent atrial fibrillation in high blood pressure patients with dual-chamber cardiac devices: unmasking stroke risk

Juan Benezet-Mazuecos,¹ Marcelino Cortes,¹ Jose Manuel Rubio,¹ Adolfo de la Fuente,² Jose Antonio Iglesias,¹ Soraya Calle,¹ Juan Jose de la Vleja,¹ Jeronimo Farre,¹ ¹Fundación Jiménez Díaz-IDC, Madrid, Spain; ²MD Anderson Cancer Center Madrid, Madrid, Spain

Background: An assessment of the prevalence of silent paroxysmal AF represents a challenge, since the arrhythmia may be brief, completely asymptomatic and difficult to detect. Cardiac electronic devices have shown reliable atrial fibrillation (AF) detection as atrial high rate episodes (AHRE). The presence of AHRE > 5 min have been related to increased risk of stroke. A high proportion of ischemic brain lesions could be subclinical.

Methods: We analyzed prospectively the incidence of AHRE > 5 min compatible with AF in a population of high blood pressure patients without history of previous AF with dual-chamber cardiac devices after at least 3 months of follow-up and the presence of ischemic brain lesions on CT-scan.

Results: 90 patients (56% men) aged 75 ± 8 years were evaluated during a mean follow-up of 15 ± 5 months. Mean CHADS and CHADSVASc scores were 2.3 ± 1.0 and 4.0 ± 1.3 respectively. Diabetes was present in 28 patients (31%), structural heart disease in 31 patients (34%), heart failure in 9 patients (10%), stroke in 10 patients (11%) and chronic kidney disease in 22 patients (24%). AHRE were documented in 20 patients (22%). Cranial CT-scan was performed in 59 patients (65.6%), it was normal in 45 patients (76%) and it showed ischemic lesions in 14 (24%). Univariate analysis results are shown in the Table. Multivariate analysis showed that CHADSVASc score (OR 1.90 [1.15 - 3.15; $p < 0.05$]) and the presence of AHRE (OR 6.82 [1.33 - 34.87; $p < 0.05$]) were independent predictors of ischemic brain lesions.

Conclusions: Our data show that AHRE compatible with silent AF detected by cardiac devices are really prevalent in high blood pressure patients with no history of previous AF (22%). The presence of these episodes was associated to a higher incidence of ischemic brain lesions on CT-scan. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Keywords: Silent atrial fibrillation; ischemic brain lesions; cardiac devices; atrial high rate episodes

P-254

Stroke burden remains high for blacks: an analysis of hospitalized patients over twelve years

Baqar Husaini,¹ Robert Levine,² Muhib Khan,³ Majaz Moonis,³ ¹Tennessee State University, Nashville, TN, United States; ²Meharry Medical College, Nashville, TN, United States; ³University of Massachusetts, Worcester, MA, United States

Objective: Examine race variation in stroke burden and associated risk factors over a period of twelve years among hospital discharged patients.

Method: We examined Tennessee Hospital Discharge Database from 1997–2008 for patients (aged 20+) discharged with a primary diagnosis of stroke. Data on each patient was extracted for cardiovascular risk factors. Age-adjusted prevalence rate of stroke per 100K for hospitalized patients was developed per CDC methodology. Stroke rates as well as associated risk factors for both white and black patients were examined using multivariate logistic models. To examine consistency of differences between white and black patients, we compared the two groups over 12 years at three different points, namely 1997, 2003, and 2008 regarding the prevalence of stroke and associated risk factors.

Results: Analyses of 12-year data revealed three major trends: (i) Age-adjusted stroke rate had declined by 13.8%, from 466.8 per 100K in 1997 to 402.2 per 100K in 2008. This decline (larger for whites than blacks) occurred for both black and white patients; (ii) During 12 years, the stroke rates among blacks remained higher compared to whites (black-white rate ratios of 1.60 in 1997, 1.40 in 2003, and 1.60 in 2008); and (iii) logistic regressions pointed to four risk factors (hypertension, diabetes, high cholesterol, and cardiac arrhythmia) that predicted stroke for both black and white patients in 1997, 2003, and 2008.

Conclusion: Stroke burden has remained high for the black population. Aggressive management of two cardiovascular risk factors (Hypertension and Diabetes) may subsequently reduce stroke health disparity and the burden of stroke hospitalization among blacks.

Keywords: stroke rates; race; risk factors; racial disparity

Table. Univariate analysis.

Ischemic brain lesions in high blood pressure patients without history of AF			
	OR	CI	P
Age	1.08	(0.98 - 1.19)	0.08
Sex (male)	3.20	(0.78 - 13.06)	0.10
CHADS score	1.84	(1.04 ± 3.23)	<0.05
CHADSVASc score	1.61	(1.03 ± 2.53)	<0.05
Diabetes	1.35	(0.40 ± 4.61)	0.62
Structural heart disease	1.50	(0.44 ± 5.11)	0.51
History of heart failure	0.78	(0.08 ± 7.69)	0.83
History of Stroke/TIA	4.10	(0.87 ± 19.29)	0.07
Chronic kidney disease	1.60	(0.40 ± 6.29)	0.50
AHRE	5.20	(1.08 ± 24.89)	<0.05

night and awakening in the morning. Sleep-time hypertension was defined as sleep-time BP mean $\geq 120/70$ mmHg. Forward stepwise logistic regression indicated sleep-time hypertension was simultaneously and significantly associated, in order of importance, with: elevated albumin/creatinine ratio, reduced estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI), female gender, elevated fasting glucose, obstructive sleep apnea, advanced age and reduced HDL-cholesterol. Additionally, sleep-time hypertension was negatively associated with increased number of hypertension medications ingested at bedtime and positively correlated with ingestion of all such medications upon awakening. The prevalence of sleep-time hypertension was significantly lower among patients ingesting the complete daily dose of either ARBs or ACEIs at bedtime. In patients with type 2 diabetes, sleep-time hypertension is significantly associated with the presence of chronic kidney disease, advanced age, and insufficient glucose control. Moreover, renin-angiotensin blockade at bedtime is significantly associated with lower sleep-time BP mean and diminished prevalence of sleep-time hypertension, which has already been shown to markedly reduce CVD risk in diabetes.

Keywords: Diabetes; sleep-time hypertension; ambulatory blood pressure monitoring

STROKE

FP-22

Silent ischemic brain lesions in high blood pressure patients with cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation

Juan Benezet-Mazuecos, Jose Antonio Iglesias, Juan Jose de la Vieja, Marcelino Cortes, Jose Manuel Rubio, Pepa Sanchez-Borque, Miguel Angel Quiñones, Jeronimo Farre. Fundación Jiménez Díaz-IDC, Madrid, Spain

Background: Diagnosis of silent paroxysmal AF represents a challenge, since the arrhythmia may be brief, completely asymptomatic and difficult to detect. High blood pressure patients are exposed to a higher risk for developing this arrhythmia. Cardiac electronic devices have shown reliable atrial fibrillation (AF) detection as atrial high rate episodes (AHRE). The presence of AHRE > 5 min have been related to increased risk of stroke, but a high proportion of ischemic brain lesions could be subclinical and thromboembolic risk underestimated. CT-scan can detect silent ischemic brain lesions to determine the real risk these patients are exposed to.

Methods: We included high blood pressure patients with dual chamber cardiac devices and sinus rhythm. It was analyzed prospectively the incidence of AHRE > 5 min compatible AF and the presence of ischemic brain lesions on CT-scan.

Table. Univariate analysis.

Silent ischemic brain lesions in high blood pressure patients			
	OR	CI	P
Age	1.06	(1.00 - 1.13)	0.03
Sex (male)	1.31	(0.58 - 2.95)	0.50
CHADS score	1.98	(1.36 \pm 2.88)	<0.05
CHADSVASc score	1.57	(1.15 \pm 2.12)	<0.05
Diabetes	1.83	(0.82 \pm 4.11)	0.13
Structural heart disease	0.94	(0.40 \pm 2.18)	0.88
History of heart failure	0.33	(0.07 \pm 1.55)	0.16
History of atrial fibrillation	1.88	(0.81 \pm 4.37)	0.14
History of Stroke/TIA	6.15	(2.39 \pm 15.83)	<0.05
Chronic kidney disease	1.37	(0.58 \pm 3.24)	0.47
Small vessel disease	2.14	(0.94 \pm 4.86)	0.67
AHRE	2.45	(1.09 \pm 5.50)	<0.05

Results: 123 patients (57% men) aged 77 ± 8 years were evaluated during a mean follow-up of 15 ± 9 months. Mean CHADS and CHADSVASc scores were 2.6 ± 1.1 and 4.3 ± 1.4 respectively. Diabetes was present in 45 patients (36%), structural heart disease in 41 patients (33%), heart failure in 16 patients (13%) and chronic kidney disease in 34 patients (27%). Prior history of AF was documented in 35 patients (28%) and prior stroke/TIA in 25 patients (20%) AHRE were documented in 46 patients (37%). Cranial CT-scan showed small vessel disease in 63 patients (51%) and silent ischemic brain lesions in 34 (27%). Univariate analysis results are shown in the Table. Multivariate analysis showed that the presence of AHRE (OR 3.05 [1.19 - 7.81; $p < 0.05$]) was an independent predictor of ischemic brain lesions. After excluding those patients with prior history of AF or stroke/TIA from the analysis, the presence of AHRE (OR 4.00 [1.14 - 13.96; $p < 0.05$]) was still confirmed as a relevant predictor for this silent cerebral infarcts.

Conclusions: Our data show that AHRE compatible with silent AF detected by cardiac devices are really prevalent in high blood pressure patients, even in those with no history of previous AF. AHRE were independently associated to a higher incidence of silent ischemic brain lesions on CT-scan. AHRE represent a kind of silent AF where management recommendations are lacking despite the fact that a higher embolic risk is present.

Keywords: Silent atrial fibrillation; silent ischemic brain lesions; pacemaker